

**PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI *TWEEN 80* DAN
FOSFATIDILKOLIN TERHADAP KARAKTERISTIK
TRANSFEROSOM ASAM ASKORBAT**



Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh
Gelar Sarjana Farmasi pada Jurusan Farmasi
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri
Alauddin Makassar

Oleh

NURWINDA EKA SYAPUTRI
NIM. 70100113071

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI ALAUDDIN MAKASSAR

2017

**PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI *TWEEN* 80 DAN
FOSFATIDILKOLIN TERHADAP KARAKTERISTIK
TRANSFEROSOM ASAM ASKORBAT**



Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh
Gelar Sarjana Farmasi pada Jurusan Farmasi
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri
Alauddin Makassar

Oleh

NURWINDA EKA SYAPUTRI
NIM. 70100113071

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI ALAUDDIN MAKASSAR

2017

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Mahasiswa yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Nurwinda Eka Syaputri

NIM : 70100113071

Tempat, Tanggal Lahir : Pare-Pare, 25 September 1995

Jurusan : Farmasi

Alamat : Perumahan Bumi Permata Hijau Jl. Bumi 23 Blok D11 No.4

Judul : Pengaruh Perbandingan Konsentrasi *Tween* 80 dan
Fosfatidilkolin terhadap Karakteristik Transferosom Asam
askorbat

Menyatakan dengan sesungguhnya dan penuh kesadaran bahwa skripsi ini benar adalah hasil karya sendiri. Jika di kemudian hari terbukti bahwa ia merupakan duplikat, tiruan, plagiat, atau dibua toleh orang lain, sebagian atau seluruhnya, maka skripsi dan gelar yang diperoleh karenanya batal demi hukum.

Samata-Gowa, 23 November 2017

Penyusun,

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

Nurwinda Eka Syaputri
NIM. 70100113071

PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi yang berjudul “**Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Tween 80 dan Fosfatidilkolin terhadap Transferosom Asam askorbat**” yang disusun oleh **Nurwinda Eka Syaputri, NIM: 70100113071**, Mahasiswa Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, diuji dan dipertahankan dalam Ujian Sidang Skripsi yang diselenggarakan pada hari **Kamis, 23 November 2017 M** yang bertepatan dengan **4 Rabi’ul Awwal 1439H**., dinyatakan telah dapat diterima sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan.

Gowa, 23 November 2017 M
4 Rabi’ul Awwal 1439 H

DEWAN PENGUJI

Ketua : Dr. dr. H. Andi Armyn Nurdin, M.Sc.
Sekretaris : Haeria.,S.Si.,M.Si
Pembimbing I : Isriany Ismail, S.Si., M.Si., Apt.
Pembimbing II : Dwi Wahyuni Leboe, S.Si., M.Si.
Penguji I : Karlina Amir Tahir, S.Si., M.Si., Apt.
Penguji II : Dra. Audah Mannan,M.Ag.

(.....)
(.....)
(.....)
(.....)
(.....)


Dekan
Dr. dr. H. Andi Armyn Nurdin, M.Sc
NIP. 19530203 198312 1 001

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Segala puji dan syukur alhamdulillah penulis panjatkan kehadirat Allah swt. atas segala rahmat dan hidayah-Nya yang telah diberikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Shalawat serta salam semoga selalu tercurah atas Nabi kita Muhammad saw. yang termulia daripada Nabi dan Rasul. Dan semoga pula tercurah atas keluarganya, sahabatnya dan para pengikutnya hingga akhir zaman.

Skripsi ini berjudul “*Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Tween 80 dan Fosfatidilkolin terhadap Transfersom Asam askorbat*”. Ini disusun sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.

Dalam penulisan skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan dan dukungan dari banyak pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung, berupa motivasi, pikiran, serta petunjuk-petunjuk sehingga skripsi ini dapat terselesaikan sebagaimana mestinya.

Penghargaan yang setinggi-tingginya dan rasa terimakasih penulis haturkan kepada orang tua tercinta, Ibunda Dra. Nurzubaedah Marzuki dan Ayahanda Kamil Chalik, S.E, khususnya ibunda yang tak henti-hentinya memberi do'a dan motivasi serta dukungannya baik dalam bentuk materi, nasehat kepada penulis sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan dengan baik karena kasih sayang dan bimbingan beliau.

Kakek dan Nenek penulis, serta seluruh keluarga besar penulis yang tidak dapat penulis sebut satu persatu, terimakasih atas do'a, kasih sayang dan bimbingannya kepada penulis, tiada kata yang pantas untuk mengungkapkan betapa

besar cinta dan kasih sayang yang telah kalian curahkan selama ini. Mereka adalah semangat terbesar bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah swt. senantiasa memberikan rahmat dan perlindungan-Nya kepada kalian. Semoga kita semua termasuk umat yang diberi syafa'at di hari akhir kelak, Amin.

Penulis tak lupa menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya sebagai ungkapan kebahagiaan kepada:

1. Bapak **Prof. Dr. Musafir Pababbari, M.Si.** selaku Rektor Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar yang telah memberikan kesempatan menyelesaikan studi di Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar,
2. Bapak **Dr. dr. H. Andi Armyun Nurdin, M.Sc.** selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar,
3. Ibu **Dr. Nur Hidayah, S.Kep., Ns., M.Kes.** selaku Wakil Dekan I, Ibu **Dr. Andi Susilawaty, S.Si., M.Kes.** selaku Wakil Dekan II, Bapak **Dr. Mukhtar Lutfi, M.Pd.** selaku Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar,
4. Ibu **Haeria, S.Si., M.Si.** selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar,
5. Ibu **Isriany Ismail, S.Si., M.Si., Apt.** selaku pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu dan pikirannya dalam membimbing penulis dalam penyelesaian skripsi ini,
6. Ibu **Dwi Wahyuni Leboe, S.Si., M.Si.** selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu dan pikirannya dalam membimbing penulis dalam penyelesaian skripsi ini,

7. Ibu **Karlina Amir Tahir, S.Si., M.Si., Apt.** selaku penguji kompetensi yang telah memberi banyak masukan dan saran demi kesempurnaan skripsi ini,
8. Ibu **Dra.Audah Mannan,M.Ag.** selaku penguji agama yang telah banyak memberikan tuntunan dan pengarahan dalam mengoreksi seluruh kekurangan pada skripsi ini,
9. Bapak, Ibu Dosen, serta seluruh Staf Jurusan Farmasi atas curahan ilmu pengetahuan dan segala bantuan yang diberikan pada penulis sejak menempuh pendidikan farmasi hingga saat ini,
10. Kepala Laboratorium Jurusan Farmasi, Anshari Masri.,S.Farm.,M.Si.,Apt, Sukri, S.Farm.,Apt dan Azwar Nashir, S.Farm.,Apt yang telah membantu penulis selama penelitian dan memberi saran serta nasehat guna kelancaran skripsi dan penelitian ini,
11. Teman seperjuangan Farmasi Angkatan 2013 (FAR13ION) dan Keluarga Besar Mahasiswa Farmasi UIN Alauddin Makassar yang sangat luar biasa, terima kasih untuk semua kebersamaan dan pembelajaran selama ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan kelemahan. Namun besar harapan kiranya dapat bermanfaat bagi penelitian-penelitian selanjutnya, khususnya di bidang farmasi dan semoga bernilai ibadah di sisi Allah swt. Amin Ya Rabbal Alamin.

Wassalamu‘alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Samata-Gowa, November 2017

Penyusun

Nurwinda Eka Syaputri
NIM. 70100113071

DAFTAR ISI

JUDUL	i
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	ii
PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1-6
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Definisi Operasional dan Ruang Lingkup Penelitian	4-5
D. Kajian Pustaka	5
E. Tujuan dan Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7-43
A. Sistem Penghantaran Obat Transdermal	7
B. Nanopartikel	9
C. Liposom	12
D. Transferosom	15
E. Instrumen terkait Analisis	32

F. Asam askorbat	35
G. Fosfolipid	38
H. <i>Tween</i> 80	39
I. Tinjauan Islam	40
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	48-52
A. Jenis dan Lokasi Penelitian.....	48
B. Pendekatan Penelitian	48
C. Instrumen Penelitian	49
D. Teknik Pengolahan dan Analisis Data.....	50
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	53-59
A. Hasil Penelitian.....	53
B. Pembahasan	54
BAB V PENUTUP.....	60
A. Kesimpulan	60
B. Saran	60
KEPUSTAKAAN	61-64
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....	65-80
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	81



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Jenis nanopartikel	10
2. Tipe liposom	14
3. Perbandingan Transfersom dengan yang Lain.....	21
4. Komposisi Transfersom	23
5. Jenis Fosfolipid	38
6. Rancangan formula	50
7. Absorbansi asam askorbat	53
8. Absorbansi dan % obat terjerap	53
9. Ukuran partikel	53



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Liposom	12
2. Skema penetrasi Transfersom	19
3. Struktur Transfersom	20
4. Preparasi Transfersom	26
5. Prinsip kerja DLS	33
6. Rumus bangun Asam askorbat	36
7. Struktur molekul Fosfatidilkolin	38
8. Kuva baku Asam askorbat	53
9. Morfologi SEM 50,0kV	54
10. Morfologi mikroskop triokuler perbesaran 40x	54
11. Morfologi Mikroskop Triokuler	54
12. Morfologi Mikroskop Triokuler + metilen blue	54
13. Asam askorbat	70
14. Tween 80	70
15. Soya fosfatidilkolin	70
16. Kloroform	70
17. Metanol	71
18. KH_2PO_4	71
19. Metanol	71
20. Kloroform	71
21. Penyaringan air suling	72
22. Air suling bebas CO_2	72
23. Penimbangan NaOH	72
24. Penimbangan KH_2PO_4	72
25. 0,2 M NaOH	72
26. 0,2 M KH_2PO_4	72
27. Pencampuran dapar	73
28. Pengukuran pH PBS	73
29. Sterilisasi alat gelas	73
30. Pencucian labu alas bulat 50 mL	73
31. Vacuum rotary evaporator	73
32. Deksikator 1x24 jam	73
33. Setelah disimpan 1x24 jam	74
34. Sebelum dihidrasi	74
35. Proses shaker sampel	74
36. Proses sonikasi	74
37. Pengukuran baku 5bpj.....	74
38. Baku 7,5 dan 12,5bpj	74
39. Pengukuran baku 10bpj.....	75

40. Baku 15bpj	75
41. Sentrifugasi sampel.....	75
42. Formula II	75
43. Formula I.....	75
44. Formula III	75
45. SEM perbesaran 10.000x	76
46. SEM perbesaran 50.000x	76
47. SEM perbesaran 50000x	76
48. Mikroskop Triokuler.....	76
49. SEM perbesaran 2500x	76
50. Alat SEM	76
51. Alat PSA	77
52. <i>Unilamellar vesicles</i>	77
53. <i>Unilamellar vesicles</i>	77
54. Nomor Distribusi Formula I.....	77
55. Nomor Distribusi Formula II	78
56. Nomor Distribusi Formula III.....	78



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja.....	65
2. Perhitungan	67
3. Gambar.....	70
4. Spesifikasi Bahan.....	79



ABSTRAK

Nama : Nurwinda Eka Syaputri

NIM : 70100113071

Judul : Pengaruh Perbandingan Konsentrasi *Tween* 80 dan Fosfatidilkolin terhadap Karakteristik Transferosom Asam askorbat.

Transferosom merupakan sistem penghantaran obat yang memiliki struktur fleksibel yang mampu membawa obat hidrofilik, lipofilik, maupun amphifilik dalam bentuk molekul besar maupun kecil. Transferosom merupakan sistem ultrafleksibel, yang mampu mendeformasi dirinya hingga 10x dari diameter semula tanpa kehilangan konsentrasi sehingga bisa menembus stratum korneum. Telah dilakukan penelitian dengan judul Pengaruh Perbandingan Konsentrasi *Tween* 80 dan Fosfatidilkolin terhadap Transferosom Asam askorbat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pada perbandingan konsentrasi berapakah transferosom asam askorbat bisa terbentuk. Dalam pembuatan Transferosom metode yang digunakan adalah hidrasi lapis tipis. Transferosom yang dibuat mengandung surfaktan *Tween* 80, soya fosfatidilkolin yang dilarutkan dengan kloroform metanol 1:1) dan dihidrasi dengan dapar fosfat pH 7,4. Berdasarkan hasil penelitian, formula yang dirancang dengan membandingkan konsentrasi antara fosfatidilkolin:*Tween* 80 yakni 95:5, 85:15, dan 75:25 menunjukkan karakteristik Transferosom yang baik. Dilihat dari hasil persen efisiensi penyerapan mulai 99,75%-99,95%, , ukuran partikel 151,4nm-456,1nm serta morfologi diamati dengan *scanning electron microscope* dan mikroskop optik trinokular. Dimana formula terbaik adalah formula III dengan persen efisiensi penyerapan 99,95%, ukuran partikel 151,4 nm dan morfologi terlihat memiliki bentuk vesikel *large unilamellar vesicles* (LUV).

Kata kunci: Transferosom, Asam askorbat., *Tween* 80, Fosfatidilkolin, vesikel, ultrafleksibel liposom

ABSTRACT

Name : Nurwinda Eka Syaputri

Number : 70100113071

Title : The effect of comparison concentration *Tween* 80 and
Phosphatidylcholine of Characteristic Ascorbic Acid Transferosome.

Transferosome are drug delivery system which are capable of transdermal delivery of hydrophylics, lipophylics, and amphiphilic drug with low or high weight molecular. Transferosome are ultraflexible system, they can deform and pass through narrow constriction (from 5 to 10 times less than their own diameter) without significant loss. They can across the barrier of stratum corneum.

The aim of this study is know about concentration comparison who need to make the transferosome ascorbic acid. Transferosome were prepared by thin-layer hydration method. Transferosome are contains *Tween* 80 as a surfactant, soya-phosphatidylcholine, chloroform methanol (1:1) as a solvent, and they are hydrated by PBS pH 7.4. Based on the investigate, design of the formula who compare concentration be *Tween* phosphatidylcholine: *Tween* 80 are 95:5, 85:15, and 75:25 showed well characteristics of Transferosome. Result of entrapment efficiency are about 99,75%-99,95%, particle size are about 151,4-456,1nm, and particle morphology by *scanning electron microscope* and *trinocular microscope*. The best formula is formula III with entrapment efficiency 99,95%, particle size 151,4nm and the morphology showed they has large unilamellar vesicles (LUV).

Key words: Transferosome, Ascorbic Acid, Ultraflexible Liposome, Vesicles, Phosphatidylcholine.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Telah dilaporkan sebelumnya bahwa ketika obat diberikan melalui jalur oral, sekitar 74% zat aktif oral tidak ditemukan seefektif yang diinginkan (Marwah dkk., 2016: 564). Efikasi obat yang diberikan secara oral dapat ditingkatkan dengan memanfaatkan rute penghantaran obat lain. Penghantaran obat melalui jalur transdermal bisa menjadi jawaban atas masalah ini. Rute transdermal juga bisa meningkatkan kualitas hidup pasien. Rute transdermal lebih baik daripada bentuk sediaan oral. (Ahad dkk., 2012: 237).

Sistem penghantaran obat transdermal memiliki sejumlah keuntungan yang potensial dibandingkan metode konvensional seperti pemberian suntikan dan oral. Namun, keterbatasan utamanya adalah permeabilitas kulit. Transdermal bersifat permeabel atau impermeabel terhadap molekul kecil dan obat lipofilik serta terhadap makromolekul dan obat hidrofilik (Irfan dkk., 2012: 1).

Hambatan utama yang membatasi laju untuk penggunaan obat di seluruh kulit adalah lapisan kulit terluar, stratum korneum. Beberapa strategi telah dikembangkan untuk mengatasi resistensi kulit, termasuk penggunaan *prodrug*, ion, liposom, *microneedles*, *ultrasound*, dan *iontophoresis* (Irfan, dkk.2012 :1).

Penemuan dan sintesis dari vitamin merupakan bukti bahwa penyakit spesifik dapat dengan cepat disembuhkan atau dicegah dengan pemberian bahan makanan tertentu dimana penemuan tersebut sampai sekarang masih berlanjut penelitiannya mengenai peran vitamin dalam kesehatan dan penyakit. Saat ini, kita mengeksplorasi kumpulan asam askorbat pada gastritis terkait *Helicobacter pylori*, penyakit ulkus peptikum dan kanker lambung (Anupam, Aditi.,David Y.2012 :1).

Penggunaan asam askorbat topikal disukai dalam praktik dermatologi. Berbagai krim dengan derivatif asam askorbat yang tersedia di pasar. Tidak semua jenis sediaan secara fisiologis efektif. Beberapa bisa membawa asam askorbat ke dermis dalam jumlah yang cukup, sementara bentuk kimia yang lain tidak bisa terkonversi ke bentuk aktif biologis dari asam askorbat di kulit (Telang, 2013: 3).

Oleh karena hal tersebut diperlukan pengembangan jalur penetrasi dari asam askorbat untuk bisa memberikan efek secara optimal dengan rute topikal. Dimana rute ini juga tidak mempengaruhi bentuk kimiawi dari asam askorbat serta mempercepat kinerja dari asam askorbat (Telang, 2013: 3).

Untuk mengatasi masalah ini, jenis sistem pembawa obat yang baru disebut *Transferosome* baru-baru ini diperkenalkan dan dapat digunakan untuk penghantaran obat transdermal (berat molekul rendah maupun tinggi) dengan kekuatan penetrasi dan fleksibilitas yang baik. Untuk pemberian agen anti-peradangan non-steroid yang efektif (ibuprofen dan diklofenak) (Zheng dkk., 2012: 291-298).

Transferosom adalah agregat supramolekul lipid superformal sempurna yang terdiri dari sekurang-kurangnya satu kompartemen bagian dalam berair yang dikelilingi oleh lapisan lipid ganda yang memiliki sifat khusus yang disesuaikan, karena adanya aktivator permukaan pada membran vesikular. (Zheng dkk., 2012: 291-298)

Keuntungan yang didapatkan dalam asam askorbat yang diformulasi secara transferosom adalah diharapkan menjadi kandidat yang baik untuk pengiriman non-invasif kecil, menengah, dan obat-obatan berukuran besar. Dimana, sistem ini menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan dengan rute konvensional seperti menghindari metabolisme secara *first pass effect* di hati, durasi bisa diprediksi dan diperpanjang aktivitasnya, meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan,

utilitas obat paruh pendek, meningkatkan respon fisiologis dan farmakologis, menghindari fluktuasi tingkat obat, dan yang paling penting adalah memberikan kenyamanan bagi pasien (Reddy, 2015: 193).

Dengan pemberian asam askorbat secara transferosom, diharapkan dapat menangani masalah terkait rute maupun ketidakstabilan zat aktif. Dalam formulasi, masalah yang perlu diperhatikan yakni kesesuaian antara kestabilan zat aktif dengan bahan tambahan terkait. Dalam transferosom terdapat fosfolipid yang berkombinasi dengan surfaktan yang akan menjadi vesikel pelindung dari asam askorbat agar berpenetrasi langsung ke lapisan kulit melewati celah secara fleksibel dikarenakan sifat transferosom yang deformabilitas tinggi, dimana dia bisa membesar dan mengecil 5 – 10 kali dari ukuran awal dan cocok untuk obat berbobot molekul besar maupun kecil serta untuk obat yang sifatnya hidrofilik dan lipofilik.

Selain itu, masalah lain yang dapat timbul dalam penelitian adalah ketidakstabilan komponen transferosom yang mudah terdegradasi serta formulasi yang mahal. Berdasarkan hal tersebut, maka dilakukan penelitian pengaruh perbandingan konsentrasi *tween* 80 dan fosfatidilkolin terhadap transferosom asam askorbat.

B. Rumusan Masalah

1. Berapa perbandingan surfaktan dan fosfolipid yang dapat membentuk transferosom asam askorbat?
2. Bagaimana pengaruh perbandingan antara surfaktan dan fosfolipid terhadap karakteristik asam askorbat dalam bentuk transferosom?
3. Bagaimana pandangan Islam terkait proses pembuatan dan penggunaan transferosom melalui kulit?

C. Definisi Operasional dan Ruang Lingkup Penelitian

1. Definisi Operasional

- a. Sistem Transferosom adalah liposom yang dibentuk terdiri dari campuran lipid dengan aktivator permukaan sebagai komponen tambahan. Sifat deformabel ini berguna untuk membawa obat-obatan ke seluruh kulit melalui rute interseluler, yang memiliki pori-pori lebih kecil daripada ukuran vesikel itu sendiri. (Andang, dkk.2015 :1).
- b. Fosfolipid adalah eksipien multifungsi yang dapat secara teknik digunakan sebagai pelarut, bahan pembasah, emulsi dan sebagai membangun komponen partikel koloid seperti liposom, campuran misel dll (U.S. Food and Drug Administration. 2013 :1400).
- c. Vesikel adalah struktur berukuran nano yang dirakit oleh bagiannya sendiri dan dihasilkan dari pembentukan secara otomatis senyawa amfipilik ke dalam bilayer tertutup (Basílio., García-Río.2017 :1).
- d. Misel adalah kumpulan ion-ion surfaktan atau molekul surfaktan yang berkumpul menjadi satu bentuk, dengan gugus hidrofil di luar dan terikat pada air sedangkan gugus hidrofob berada di dalam untuk membentuk globulan-globulan minyak (Lehninger. 1993 :348).
- e. Fosfatidilkolin adalah salah satu fosfolipid membran khas, kelompok fosfat lebih lanjut diberi estetika dengan alkohol tambahan, misalnya pada fosfatidilkolin (PC) dengan kolin (Basílio., García-Río.2017 :2).

2. Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini mencakup metode formulasi dan karakterisasi sampel sebagai sistem penghantaran obat Transferosom yang meliputi persentase obat terjerap serta bentuk dan ukuran partikel.

D. Kajian Pustaka

Y. Dastagiri Reddy, dkk (2015) dalam jurnal *Transferosomes a Novel Vesicular Carrier for Transdermal Drug Delivery System* melaporkan ada 4 variabel penelitian dalam Transferosom. Diantaranya perbandingan konsentrasi antara surfaktan dan fosfolipid, perbandingan berbagai surfaktan, perbandingan berbagai pelarut organik serta perbandingan medium hidrasi.

G. M. El Zaafarany, dkk (2010) dalam jurnal *role edge activators and surface charge in developing ultradeformable vesicles with enhanced skin delivery* melaporkan beberapa konsentrasi dari jenis surfaktan anionik yang sering digunakan dimana Sodium Cholate, Sodium Deoxy Cholate, Span 80, Span 85, dan Tween 80 pada konsentrasi 95%:5%, 85%:15%, 98%:2%, dan 75%:25%.

Wei Lei, dkk (2013) dalam jurnal *development of tacrolimus-loaded Transferosomes for deeper skin penetration enhancement and therapeutic effect* melaporkan bahwa TF-s Tween 80 memiliki ukuran partikel terkecil dibandingkan dengan sodium cholate, span 80, dan liposom. Dan yang memiliki penetrasi paling baik hingga ke daerah dermis adalah TF-gel.

Kesumawardhany, dkk (2016) dalam *review* artikel pengaruh penambahan Tween 80 sebagai enhancer dalam sediaan transdermal melaporkan bahwa Tween 80 dapat meningkatkan penetrasi Asam askorbat. Makin tinggi konsentrasi Tween 80, maka permeabilitas Asam askorbat makin tinggi.

E. Tujuan dan Manfaat Penelitian

1. Tujuan Penelitian

- a. Untuk mengetahui perbandingan surfaktan dan fosfolipid yang dapat membentuk Transferosom Asam askorbat.
- b. Untuk mengetahui pengaruh perbandingan antara surfaktan dan fosfolipid terhadap karakteristik Asam askorbat dalam bentuk Transferosom.
- c. Untuk mengetahui pandangan Islam terkait proses pembuatan dan penggunaan Transferosom melalui kulit.

2. Manfaat Penelitian

- a. Manfaat penelitian bagi masyarakat yaitu memberikan bentuk alternatif sediaan dari Asam askorbat melalui jalur Transferosom agar meminimalisir efek samping yang ditimbulkan bila dikonsumsi secara peroral dan injeksi.
- b. Hasil dari penelitian ini dapat menjadi bahan penelitian lanjutan untuk menguji farmakokinetik dari sediaan Transferosom Asam askorbat

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sistem Penghantaran Obat Transdermal

Banyak masalah awal yang menghambat aplikasi klinis, yang kini telah teratasi dengan adanya *Drug Delivery System*. Banyak sifat farmakologi dari obat konvensional dapat ditingkatkan melalui penggunaan *Drug Delivery System* (DDS). Bahkan untuk obat-obat konvensional yang memiliki efek samping dalam penggunaannya dapat diminimalisir. DDS juga dirancang untuk mengubah farmakokinetik dan biodistribusi (BD) dari obat terkait, atau berfungsi sebagai depot obat, atau keduanya. Sistem Penghantaran obat melalui kulit yang dikenal dengan istilah *Transdermal Drugs Delivery System*, saat ini sangat marak menjadi topik penelitian. Dengan memodifikasi desain sediaan, obat dapat menembus kulit dan mencapai sirkulasi sistemik dan menimbulkan efek layaknya penggunaan obat secara oral (Gregoriadis dkk., 2007: 61).

Kerugian pemberian melalui oral adalah ada obat yang dapat mengiritasi saluran cerna, dan perlu kerja sama dengan penderita, dan tidak bisa dilakukan saat pasien koma. Selain itu, banyak faktor dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya karena tidak semua obat yang diabsorpsi dari tempat pemberian akan mencapai sirkulasi sistemik. Sebagian obat yang diberikan secara oral akan dimetabolisme oleh enzim di dinding usus atau di hati pada lintas pertamanya melalui organ-organ tersebut (metabolisme atau eliminasi lintas pertama). Eliminasi lintas pertama obat dapat dihindari atau dikurangi dengan cara pemberian sublingual, rektal, transdermal, inhalasi, dan injeksi (Ismail dkk., 2015: 5).

Dibandingkan dengan sediaan peroral maka sediaan transdermal tidak hanya meningkatkan kepatuhan pasien tetapi juga menjaga keseragaman konsentrasi obat dalam plasma selama pemakaian. Sistem penghantaran obat transdermal dapat dibuat dalam formula vesikel dan *patch*. Jenis-jenis formula vesikel antara lain Liposom, Niosom, Etosom, dan Transferosom. Kelebihan dari sistem vesikel yaitu toksisitas yang rendah, mampu mengenkapsulasi senyawa obat yang bersifat hidrofilik, lipofilik dan amfifilik, kemampuannya memperbaiki farmakokinetik obat dari bentuk sediaan dan rute pemberian yang lain serta mampu menghantarkan obat pada sisi target di organ atau jaringan (Ismail, 2011: 4).

Pengiriman obat melalui jalur transdermal menyajikan solusi yang menarik terkait dengan kerugian pemberian obat rute oral (Morsi dkk., 2016: 691-701). Terlepas dari banyaknya keuntungan dari kulit sebagai tempat pemberian obat, hanya ada obat-obatan tertentu saat ini disajikan di pasaran dalam bentuk dosis transdermal karena kendala perlekatan transdermal terkait penyerapan obat yang disebabkan oleh stratum korneum (lapisan paling luar kulit). Untuk aplikasi penghantaran obat transdermal, banyak metodologi telah ditinjau untuk memperbaiki permeasi obat melalui stratum korneum. Sejak tahun 1991, berbagai peneliti berkonsentrasi pada transferosom, formulasi berbasis lipid untuk penghantaran bahan aktif yang melalui rute kulit untuk mengurangi hal ini (Ahad dkk., 2017: 1). Penetrasi obat ke dalam kulit dimungkinkan melalui dinding folikel rambut, kelenjar keringat, kelenjar lemak atau antara sel-sel dari selaput tanduk (Ansel dkk., 2011: 328)

B. Nanopartikel

Pada awal 1900-an, Ehrlich memperkenalkan konsep penargetan obat menggunakan sistem penghantaran yang dia sebut "*Zauberkekeln*" (Peluru Ajaib). Ini dipraktekkan pada tahun 1950-an dan 1960-an dengan miniatur pengembangan sistem penghantaran, yang pada awalnya berfokus pada manik poliakrilik untuk penghantaran secara oral, hingga nanopartikel pertama untuk tujuan vaksinasi muncul pada akhir 1960-an. Pada tahun 1978, bidang ini cukup berkembang untuk ulasan pertama artikel tentang nanopartikel karena sistem penghantaran obat yang baru dipublikasikan (Robert dkk., 2016: 5).

Menurut diameter partikelnya, nanopartikel terbagi atas 3 jenis partikel. Pertama, *Coarse particles* (Ukuran 2.500 - 10.000nm), kedua *fine particles* (Ukuran 100-2500nm) dan *ultrafine particles* (Ukuran 1-100nm) (Tiwari, 2013: 3).

1. Metode Pembuatan Nanopartikel

Adapun metode yang digunakan dalam pembuatan Nanopartikel yakni (Iswandana dkk., 2013: 2) :

- a. Metode Emulsifikasi
- b. Metode Presipitasi
- c. Metode *Milling* atau Penggilingan
- d. Metode Fluida Superkritis
- e. Metode Polimerisasi Monomer
- f. Metode Polimer Hidrofilik tidak Memerlukan Surfaktan

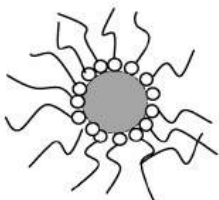

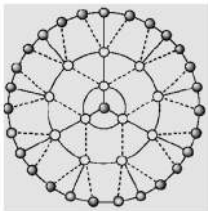
Dari sekian banyak aplikasi nanopartikel di bidang medis, nanopartikel berguna sebagai pembawa obat dan sistem pengantar obat yang telah berkembang beberapa tahun terakhir. Ukuran nanopartikel yang kecil menyebabkan ekstrak mudah larut dan memiliki penyerapan yang tinggi di usus. Selain lebih mudah


mencapai target, manfaat pengaplikasian nanopartikel untuk obat herbal adalah meningkatkan stabilitas obat, memungkinkan memasukkan obat lipofilik dan hidrofilik (Iswandana dkk., 2013: 2).

2. Jenis-jenis Nanopartikel

Pada dasarnya, nanopartikel dapat dibagi menjadi dua yaitu nanokristal dan *nanocarrier*. *Nanocarrier* memiliki berbagai macam jenis seperti *nanotube*, liposom, nanopartikel lipid padat (*Solid Lipid Nanoparticle:SLN*), misel, dendrimer, nanopartikel polimerik dan lain-lain (Tapeinos dkk., 2017: 14).

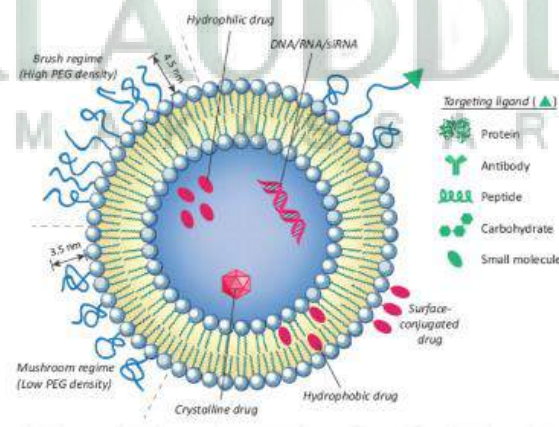
Tabel 1. Jenis Nanopartikel (Tapeinos dkk., 2017: 14-16).

Nanostruktur	Penyusun	Tipe	Keuntungan	Kerugian
	Dasar Polimer	Misel	<ul style="list-style-type: none"> • Fleksibel • Mampu mengontrol bentuk dan ukurannya • Enkapsulasi tinggi • Kapasitas obat tinggi 	<ul style="list-style-type: none"> • Adanya toksistas • Enkapsulasi kapasitas yang rendah untuk obat hidrofilik • Beberapa polimer memiliki kelarutan rendah dalam air dan degradasinya menyebabkan produk sampingan asam • Kesulitan dalam peningkatan formula • Penggunaan pelarut organik selama formulasi
		Nanopartikel	<ul style="list-style-type: none"> • Responsif terhadap rangsangan fisik dan biologi • Menghantarkan molekul obat dan nanopartikel 	
		Dendrimer	<ul style="list-style-type: none"> • Pelepasan terkontrol atau lepas lambat • Stabilitas jangka panjang • Kemampuan untuk menembus 	

	Inorganik	<i>Gold NPs, Iron oxide NP,s Ceria NPs,</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ukuran kecil • Multifungsi • Penggunaan teranostik 	<ul style="list-style-type: none"> • Biokompatibel rendah • Cepat tereliminasi jika tidak digunakan
---	-----------	---	--	---

C. Liposom

Upaya peningkatan efektifitas molekul fungsional yang mengarah kepada perbaikan bioavailabilitas dari bahan aktif, dengan toksisitas sistemik yang seminimal mungkin perlu dilakukan pada beberapa jenis bahan aktif farmakologis. Penggunaan gelembung yang dikenal dengan nama liposom dipertimbangkan sebagai penghantar obat karena tidak toksik, *biodegradable* dan *non-immunogenic*. Gabungan obat dengan liposom merubah farmakokinetiknya dan toksisitas sistemiknya lebih rendah dan meningkatkan stabilitas obat, memperpanjang waktu sirkulasi efek terapeutik, dan menaikkan *uptake* dari obat-obat yang terperap ke dalam sisi target. Lebih lanjut, obat dicegah dari peruraian lebih awal dan atau diinaktivasi hingga permulaan pada sisi target. Liposom dilaporkan secara klinik dapat menghantarkan berbagai jenis obat, seperti amphoteterisin B (AmBisome), doxorubicin (Doxil®, Evacet®), dan lain-lain (Rahman dkk., 2011: 86).



Gambar 1. Struktur Liposom (Cagdas dkk., 2014: 1)

Lipid adalah molekul ampifilik, dimana satu bagian molekul menyukai air (hidrofilik) dan bagian lainnya membenci air (hidrofobik). Saat lipid kontak dengan air, interaksi yang tidak menguntungkan dari bagian hidrofobik molekul dengan pelarut menghasilkan lipid yang terangkai sendiri, sering disebut dalam bentuk liposom. Liposom terdiri dari inti air yang dikelilingi oleh lapisan lipid ganda, seperti membran, memisahkan inti berair bagian dalam dan luar. Mereka pertama kali ditemukan oleh Bangham pada tahun 1961 dan digambarkan sebagai sistem fosfolipid menggebu. Pada tahun selanjutnya, ditemukan beragam jenis struktur fosfolipid bilayer yang didefinisikan awalnya disebut bangosom dan kemudian menjadi Liposom, yang diturunkan dengan kombinasi dua kata Yunani, "lipos" yang berarti lemak dan "soma" yang berarti sel somatik tubuh. (Cagdas dkk., 2014: 1).

Liposom adalah vesikel fosfolipid berbentuk bola yang didalamnya terdapat inti berair. Liposom bisa dipreparasi dengan berbagai ukuran mulai dari 50nm hingga 100µm. Menurut jenis fosfolipid dan proses pembuatannya, liposom memiliki muatan permukaan yang berbeda dan struktur *uni*, *bi* atau multi-lamellar. Selain itu, modifikasi komposisi liposom menghasilkan temuan berbagai liposom yang dimodifikasi seperti Transfersom, etosom, fitosom, dan lainnya (Basílio dkk., 2017: 2).

Sebagai fosfolipid, liposom dianggap enkapsulasi obat yang biokompatibel dan tidak beracun dalam gelembung lipid. Oleh karena itu, dapat membawa obat hidrofilik dan lipofilik, sehingga melindungi obat dari degradasi enzimatik dan meningkatkan keefektifan terapeutiknya. Para ilmuwan juga telah berusaha untuk memodifikasi struktur liposom dalam rangka meningkatkan penetrasi liposomal melintasi membran biologis dan ke organ target mereka (Basílio dkk., 2017: 2).

Tabel 2. Liposom berdasarkan ukuran dan jumlah lamella (Biju dkk., 2006: 144).

Type	Range Ukuran	Karakteristik
<i>Multilamellar vesicle</i> (MLV) 1. <i>Oligolamellar vesicles</i> 2. <i>Multivesicular vesicles</i> 3. <i>Stable plurilamellar vesicles</i>	0.1 – 0.3 μm	Lebih dari satu bilayer Diantara MLV dan LUV Memiliki vesikel dalam bagian MLV Memiliki bentuk yang unik terkait tekanan osmotic
<i>Large unilamellar vesicles</i> (LUV)	0.1 – 10 μm	Satu bilayer, konsentrasi tinggi terhadap bagian hidrofilik sehingga cocok untuk obat hidrofilik.
<i>Small unilamellar vesicles</i> (SUV)	Dibawah 0.1 μm	Satu bilayer, lebih banyak mengandung lipid, ukuran homogen, termodinamika tidak stabil, bisa terbentuk saat pengecilan ukuran partikel LUV dan MLV menggunakan sonikasi atau ekstruksi

Kesimpulannya, ukuran liposom, komposisi, biaya, tingkat pelepasan obat, ketersediaan hayati, dosis, intensitas dosis, dan waktu paruh obat dapat mempengaruhi Bio distribusi obat liposomal, akumulasi jaringan, efek samping, dan aktivitas terapeutiknya. Banyak khasiat obat juga mempengaruhi biodistribusi obat terkait liposom. Semakin kita mengerti tentang bagaimana berbagai sifat ini berinteraksi satu sama lain dan menimpa efek terapeutik dari formulasi, semakin kita dapat mulai menggunakan desain yang rasional daripada empiris untuk terapi berbasis lipid baru. (Gregoriadis dkk., 2007: 61-62).

Tabel 3. Tipe liposom (Vinod dkk., 2012: 73)

Tipe	Sub-tipe	Komposisi	Referensi
Liposom	Liposom konvensional	Fosfolipid bermuatan netral atau negative dan kolesterol	Gregoriadis and Rynlan [1972]
	Liposom sensitive terhadap pH	Fosfatidil etanolamin dengan CHEMS	Encyclopedia... [1999]
	Liposom kation	Lipid kation	Felgner dan Ringlod [1994]
	Liposom sirkulasi jangka panjang	neutral high transition temperature, lipid cholesterol + 5-10% of PEG-DSPE, GMI, HPI	Targeting... [1998]
	<i>immune-liposomes</i>	Liposom konvensional atau sirkulasi jangka panjang dengan terikat Ab tau pengenalan	Plautz [1993]
	Liposom magnetik	fosfatidilkolin, kolesterol, sejumlah kecil rantai aldehid partikel koloid dari magnetic besi oksida	Elmi and Sarbolouki [2001]
	Liposom sensitif pemanasan atau suhu	Fosfatidilkolin dipalmitoil	Sullivan and Huang [1986]
Virosom		Virus glikoprotein, dimasukkan ke dalam lapisan liposom berdasarkan retrovirus	Huckriede et al. [2003]
Ufasom		Vesikel yang dilapisi oleh asam lemak	Babizhayev [1988]
Kriptosom		Vesikel lipid	Blume and Cevc [1993]
<i>Discomes</i>		Niosom dengan surfaktan non-ionik	Vyas et al. [1997]
Aquasom		inti partikel karbonokulan keramik nanokristalin dilapisi dengan selobiosa	Khopade et al. [2002]
Etosom		Fosfolipid, etanol dan air	Godin and Touitou [2003]
Genosom		Makromolekular kompleks	Zhdanov et al. [2002]
Fotosom		<i>photolase</i> yang dienkapsulasi dalam liposom	Petit-Frere et al. [1998]

Eritrosom		Secara kimiawi terjadi taut silang dengan eritrosit manusia	Cuppoletti et al. [1981]
Hemosom		Liposom mengandung hemoglobin	Gornicki [2003]
Vessom		Sekumpulan lapisan	Kisak et al. [2004]
<i>Archaeosomes</i>		Gliserolipid dari <i>archae</i>	Krishnan et al. [2001]
Fitosom		Bahan aktif adalah ekstrak herbal dan sebuah bagian integral dari membran lipida oleh kimia ikatan daripada menempati rongga pusat	Vinod et al. [2010]
Transferosom		Fosfatidilkolin, kloroform, metanol, dapt fosfat , obat	Shivanand et al. [2009]
<i>Cubosomes</i>		monooleat, poloxamer-407, dapt garam fosfat, kloroform	Di Bei et al. [2009]
Farmakosom		Fosfolipid ampifilik dan obat	Kavitha et al. [2010]

D. *Transferosom*

1. Pengertian Transferosom

Transferosom sangat mudah berubah, agregat dioptimalkan untuk aplikasi transdermal yang mengandung campuran lipid dan pelunak membran biokompatibel. Meskipun penyusun dasarnya secara umum mirip dengan liposom, Transferosom berbeda dengan selaput buataannya yang lebih lunak, lebih mudah berubah bentuk dan lebih mudah disesuaikan. Transferosom menembus stratum korneum dengan rute intraselular atau rute transkapiler dengan menghasilkan gradien osmotik karena adanya evaporasi air. Dengan demikian, vesikula transferosom bila diaplikasikan pada permukaan biologis terbuka seperti kulit yang tidak tersumbat, cenderung menembus penghalang dan berpindah ke lapisan bawah yang kaya air untuk mendapatkan hidrasi yang memadai. Sebagai vesikel yang elastis, mereka dapat

menekan melalui pori-pori di stratum korneum (meskipun pori-pori ini kurang dari sepersepuluh dari diameter vesikula) (Solanki dkk., 2016: 437).

Vesikel Transfersom dapat mengangkut molekul yang terlalu besar untuk menyebar melalui kulit. Misalnya jumlah makromolekul terapeutik sistemik, seperti insulin atau interferon. Aplikasi lain termasuk pengangkutan obat molekul kecil yang memiliki sifat fisikokimia tertentu yang sebaliknya mencegahnya menyebar ke seluruh dinding. Transfersom dapat digunakan untuk menargetkan jaringan subkutan perifer. Antiinflamasi non steroid (NSAID) ketoprofen dalam formulasi Transfersom dalam merek dagang *Diractin* mendapatkan persetujuan pemasaran oleh badan pengawas Swiss (*Swiss Medic*) pada tahun 2007 (Solanki dkk., 2016: 437).

Imunisasi topikal menggunakan vaksin berbasis kationik Transfersom DNA menawarkan semua kelebihan vaksin DNA dan sebagai tambahan mengatasi kekurangan metode invasif klasik vaksinasi. Sistem liposomal dan niosomal, tidak sesuai untuk pengiriman transdermal karena permeabilitas kulitnya yang buruk, pecahnya vesikel, kebocoran obat, agregasi dan peleburan vesikula. Untuk mengatasi masalah ini, jenis sistem pengangkut baru yang disebut *Transfersome*, baru-baru ini diperkenalkan, yang mampu mengirimkan obat-obatan dengan berat molekul rendah maupun rendah (Solanki dkk., 2016: 437).

Transfersom adalah kandidat yang baik untuk pengiriman non-invasif kecil, menengah, dan obat-obatan berukuran besar. Sistem ini menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan dengan rute konvensional seperti menghindari metabolisme secara *first pass effect* di hati, durasi bisa diprediksi dan diperpanjang aktivitasnya, meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan, utilitas obat paruh pendek, meningkatkan respon fisiologis dan farmakologis, menghindari fluktuasi

tingkat obat, inter dan variasi intra-pasien, dan yang paling penting, memberikan kenyamanan bagi pasien. Sampai saat ini banyak bahan kimia dan fisika yang telah diterapkan untuk meningkatkan efektivitas transfer materi secara utuh pada kulit, dengan menggunakan peningkatan penetrasi, *enhancer iontophoresis*, *sonophoresis* dan penggunaan operator koloid seperti vesikel lipid (liposom dan proliposom) dan vesikel surfaktan nonionik (niosom dan proniosom) (Reddy dkk., 2015: 193).

Transferosom atau sistem pembawa obat lain seperti vesikel termasuk dalam kategori yang terakhir. Vesikula fleksibel berubah bentuk disebut vesikel elastis atau Transferosom. Konsep dan jangka vesikel elastis diperkenalkan pertama dengan Gregor Cevc pada tahun 1991. Sejak itu, sejumlah besar penelitian yang sedang terjadi di seluruh dunia pada vesikel elastis di bawah judul yang berbeda seperti vesikel fleksibel, *ethosome*, dll (Sharma dkk., 2012: 723).

Secara etimologi *Transferosomes* berarti "membawa tubuh", dan berasal dari kata Latin *transferre*, yang berarti untuk membawa seluruh, dan kata Yunani *soma*, untuk jaringan somatik (tubuh). Pembawa Transferosom menyerupai vesikel sel alami. Jadi sangat cocok untuk pendistribusian obat yang ditargetkan dan dikendalikan. Dalam istilah fungsional, hal itu mungkin digambarkan sebagai tetapan lipid yang deformabilitas sehingga memungkinkan penetrasi mudah melalui pori-pori jauh lebih kecil dari ukurannya (Sharma dkk., 2012: 723).

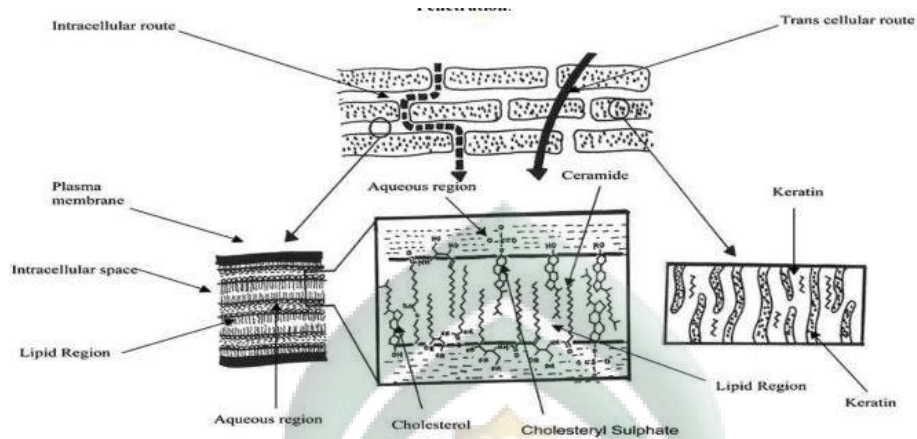
Ketika diterapkan pada kulit terjadi pencarian pembawa dan eksploitasi jalur hidrofilik atau pori-pori antara sel-sel di kulit yang membuka cukup lebar untuk memungkinkan seluruh vesikel melewati bersama obat yang dibawanya. Deformasi dapat dilakukan untuk mencapai target tanpa kehilangan integritas vesikularnya. Saling ketergantungan dari komposisi lokal dan bentuk bilayer membuat vesikel bisa mengatur diri sendiri dan *self-optimizing*. Hal ini memungkinkan Transferosom

untuk menyeberangi berbagai hambatan transportasi yang efisien. Transferosom menembus stratum korneum dengan baik pada rute intraseluler atau transelular (Sharma dkk., 2012: 723).

Transferosom dikembangkan untuk memanfaatkan vesikel fosfolipid sebagai pembawa obat transdermal. Agregat yang mengoptimalkan dirinya sendiri, dengan membran ultrafleksibel, mampu mengantarkan obat tersebut secara reproduktif secara intra atau melalui kulit tergantung pada pemilihan administrasi atau aplikasi dengan efisiensi yang tinggi. Vesikular Transferosom ini beberapa kali lipat lebih elastis daripada liposom standar dan sangat sesuai untuk penetrasi di kulit. Transferosom mengatasi kesulitan penetrasi kulit dengan deformasi diri di sela dinding lipid intraselular stratum korneum. Karena deformabilitas vesikel tinggi yang memungkinkan masuknya Transferosom dengan cara beradaptasi sendiri dibantu adanya tekanan mekanis sekitarnya (Sharma dkk., 2012: 723).

Fleksibilitas membran transferosom dicapai dengan mencampur komponen aktif permukaan yang sesuai dalam rasio yang tepat. Fleksibilitas membran yang dihasilkan meminimalkan risiko pecahnya vesikula di kulit dan memungkinkan Transferosom mengikuti aliran alami cairan di epidermis, bila diterapkan dalam kondisi tidak terkoordinasi. Transferosom dapat menembus stratum korneum utuh secara spontan di sepanjang dua rute di lipid intraselular yang berbeda dalam sifat bilayer mereka. Gambar berikut menunjukkan kemungkinan rute mikro untuk penetrasi obat di kulit manusia intraselular dan transelular (Sharma dkk., 2012: 723).

Deformabilitas tinggi dan pengoptimalan dari membran khas komposit, yang dapat disesuaikan dengan celah kulit memungkinkan Transferosom sangat mudah untuk mengubah komposisi membrannya secara lokal dan reversibel, bila ditekan atau ditarik ke dalam pori sempit (Sharma dkk., 2012: 723).

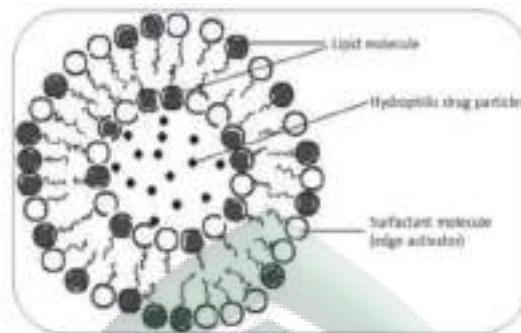


Gambar 2. Skema Penetrasi Transferosom (Sharma dkk., 2012: 723).

Komponen Transferosom mempertahankan deformasi membran yang kuat menumpuk secara istimewa, sementara molekul yang kurang beradaptasi diencerkan di tempat-tempat yang memiliki tekanan yang cukup besar. Secara langsung menurunkan jumlah energi yang digunakan untuk deformasi membran dan memungkinkan partikel yang sangat fleksibel menjadi yang pertama masuk dan melewati pori-pori dengan cepat dan efisien. Perlakuan ini tidak terbatas pada satu jenis pori saja dan telah diamati pada kulit yang utuh (Sharma dkk., 2012: 723).

2. Struktur Transferosom

Transferosom memiliki infrastruktur terdiri dari bagian hidrofobik dan hidrofilik bersama-sama dan sebagai hasilnya dapat menampung molekul obat dengan berbagai kelarutan. Transferosom bisa berubah bentuk dan melewati penyempitan sempit (dari 5 sampai 10 kali kurang dari diameternya sendiri) tanpa kehilangan vesikelnnya. Deformabilitas tinggi ini memberikan penetrasi yang lebih baik secara utuh pada vesikula (Sharma dkk., 2012: 724).



Gambar 3. Struktur Transferosom (Solanki dkk., 2016: 436)

Transferosom memiliki struktur unik yang mana mampu menjebak obat hidrofilik, lipofilik, maupun amfifilik. Vesikel adalah partikel koloid memiliki inti berisi air yang dikelilingi oleh dinding lipid dan surfaktan (amfifilik) yang diatur dalam lapisan kulit. Jika proporsi air meningkat, amfifilik ini bisa membentuk satu atau lebih bilayer. Obat hidrofilik akan menemukan tempat di lingkungan internal yang berair sementara amfipifilik dan obat lipofilik terperangkap di dinding berlapis-lapis dengan kekuatan elektrostatis. Vesikula fleksibel atau deformabel disebut vesikula elastis atau Transferosom (Venkatesh dkk., 2014: 267).

3. Keuntungan Transferosom

Adapun keuntungan dari sistem ini yakni Transferosom dapat melewati celah sempit (dari 5 sampai 10 kali lebih kecil dari diameter mereka sendiri) tanpa kehilangan konsentrasi. Selain itu, mereka memiliki efisiensi penjerapan yang tinggi,. Mereka memiliki deformabilitas yang tinggi sehingga memberikan penetrasi yang lebih baik dari vesikel lain. Mereka dapat bertindak sebagai pembawa untuk obat dengan berat molekul tinggi misalnya analgesik, anestesi, kortikosteroid, hormon seks, antikanker, insulin, *gap junction* protein, dan albumin maupun yang berbobot molekul rendah. Mereka biokompatibel dan biodegradasi karena dibuat dari fosfolipid alami mirip dengan liposom. Mereka melindungi obat dienkapsulasi dari

degradasi metabolik. Mereka bisa bertindak sebagai depot, melepaskan isinya perlahan dan bertahap. Mereka dapat digunakan untuk obat sistemik serta obat lokal. Prosedur yang sederhana, tidak melibatkan prosedur yang panjang dan penggunaan yang tidak perlu atau obat dapat diterima tanpa adanya bahan tambahan yang memiliki efek samping (Eldhose dkk., 2016: 441)

4. Batasan yang Dimiliki Transferosom

Adapun batasan yang dimiliki yakni Transferosom secara kimiawi kurang stabil karena kecenderungan mereka untuk degradasi oksidatif. Transferosom formulasi yang mahal (Venkatesh dkk., 2014: 266).

5. Perbandingan Transferosom dengan liposom jenis lain

Tabel 4. Perbandingan Transferosom dengan yang lain (Reddy dkk., 2015: 193).

Metode	Keuntungan	Kerugian
Liposom	Vesikel fosfolipid, bio-kompatibel, bio-degradasi	Kurang stabil, kurang kemampuan penetrasinya dikulit
Proliposom	Vesikel fosfolipid, lebih stabil dari liposom	kemampuan penetrasi kurang, penyebab agregasi pada vesikel
<i>Iontophoresis</i> dkk	Meningkatkan penetrasi dari molekul yang bermuatan sedang	Hanya untuk obat bermuatan, efisiensi distribusinya rendah (dibawah 10%)
Niosom	Vesikel surfaktan non-ionik	Kemampuan penetrasi yang kurang mudah ditangani tapi tidak bisa menjangkau bagian kulit terdalam
Proniosom	Stabilitas yang baik, Bisa diubah menjadi niosom in-situ	Kemampuan penetrasi yang kurang mudah ditangani tapi tidak bisa menjangkau bagian kulit terdalam
Transferosom dan ProTransferosom	Lebih stabil, penetrasi tinggi, deformabilitas tinggi, bio-kompatibel, bio-degradasi,	Belum ada kekurangan. Tapi memiliki batasan

	cocok untuk obat yang berat molekulnya besar maupun kecil, juga untuk obat yang bersifat lipofilik maupun hidrofilik	
--	--	--

Adapun perbandingan Transferosom dengan sistem lainnya, Transferosom berbeda jauh dari liposom yang biasa digunakan, mereka jauh lebih fleksibel dan mudah beradaptasi. Fleksibilitas yang sangat tinggi dari membran Transferosom yang membuat Transferosom bisa melintasi membran tanpa adanya bantuan, bahkan melalui pori-pori jauh lebih kecil dari diameter mereka sendiri. Fleksibilitas tinggi dari membran Transferosom yang menggabungkan setidaknya dua lipofilik/komponen *amphiphilic* (fosfolipid ditambah bio-surfaktan) dengan karakteristik kemasan cukup berbeda pada bilayer tunggal. Tingginya deformabilitas ini membuat Transferosom sehingga bisa menembus kulit secara spontan. Kecenderungan ini didukung oleh hidrofilitas permukaan Transferosom yang tinggi sehingga memaksa sekitarnya mendeteksi aktivitas air yang tinggi. Potensi penetrasi tinggi dari Transferosom bukan faktor utama yang dipengaruhi oleh fluiditas surfaktan dari stratum korneum karena suspensi misel mengandung lebih surfaktan dari Transferosom (PC/Sodium kolat 65/35 w/w%, masing-masing). Dengan demikian, jika peningkatan penetrasi melalui solubilisasi dari lipid kulit adalah alasan untuk kemampuan penetrasi unggul Transferosom, orang akan berharap kinerja penetrasi yang lebih baik dari misel. Konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi dalam campuran misel tidak meningkatkan efektivitas transportasi bahan ke dalam kulit. Sebaliknya, campuran misel tetap terbatas pada bagian paling atas dari stratum korneum bahkan mereka diterapkan *non occlusively* (Reddy dkk., 2015: 193).

Alasannya adalah bahwa campuran misel jauh lebih sensitif terhadap aktivitas gradien air trans-epidermal dari Transferosom. Transferosom berbeda

setidaknya dalam dua fitur dasar dari campuran misel, pertama Transferosom biasanya satu hingga dua kali lipat (dalam ukuran) lebih besar dari misel lipid standar. Kedua, setiap vesikular Transferosom berisi inti diisi air sedangkan misel hanyalah sebuah tetesan lemak sederhana. Sehingga Transferosom bisa membawa air serta agen yang larut dalam lemak dibandingkan dengan misel yang hanya dapat menggabungkan zat lipoidal. Dibandingkan dengan semua vesikel, Transferosom sangat dideformasi melintang stratum korneum dan masuk ke dalam epidermis dalam jumlah yang signifikan (Reddy dkk., 2015: 193).

6. Komposisi Transferosom

Tabel 5. Komposisi Transferosom (Eldhose dkk., 2016: 444).

Jenis Bahan	Contoh	Kegunaan
Fosfolipid	<i>Soya Phosphatidylcoline, Egg-phosphatidylcoline, Dipalmitoyl-phosphatidylcoline</i>	Agen pembentuk vesikel
Surfaktan	<i>Sodium Cholate, Sodium deoxycholate, Tween, Span</i>	Membantu fleksibilitas
Pelarut Organik	<i>Ethanol, Methanol, Isopropyl Alcohol, Chloroform dll</i>	Pelarut
Buffer	Dapar fosfat pH 7,4	Medium hidrasi

Transferosom adalah agregat lipid campuran yang mudah disesuaikan dan dioptimalkan dan terdiri dari fosfolipid seperti fosfatidilkolin yang dirakit menjadi lipid bilayer dalam lingkungan air dan menjadi bentuk vesikel. Komponen yang bisa melunakan lapisan ini (seperti biokompatibel surfaktan atau obat amfifilik) ditambahkan untuk meningkatkan fleksibilitas lapisan lipid dan permeabilitasnya. Komponen kedua ini disebut sebagai aktivator permukaan. Sebuah aktivator permukaan biasanya terdiri dari surfaktan rantai tunggal yang menyebabkan destabilisasi lipid bilayer sehingga meningkatkan fluiditas dan elastisitasnya (Solanki dkk., 2016: 441).

Vesikel elastis yang lebih baru diperkenalkan oleh Van den berg pada tahun 1998, terdiri dari surfaktan non ionik sebagai aktivator permukaan. Fleksibilitas membran Transfersom dapat diubah dengan mencampur aktivator permukaan yang sesuai dalam rasio yang tepat Hasilnya, fleksibilitas dan permeabilitas akan optimal. Oleh karena itu, vesikel Transfersom dapat menyesuaikan bentuknya dengan tegangan di sekitarnya dengan mudah dan cepat, dengan menyesuaikan konsentrasi lokal dari setiap komponen lapisan terhadap stres lokal yang dialami oleh lapisan. Fleksibilitas ini juga meminimalkan risiko pecahnya vesikula yang utuh di kulit dan memungkinkan transfersom untuk mengikuti gradien cair alami di seluruh epidermis ketika diterapkan dalam kondisi tidak oklusif. Vesikel terdiri dari fosfolipid sebagai utama bahan (fosfatidilkolin kedelai, fosfatidilkolin telur, fosfatidilkolin palem, dll), surfaktan 10-25% untuk memberikan fleksibilitas (etanol, metanol) dan media hidrasi yang terdiri dari buffer fosfat garam (pH 6,5-7,0). Pewarna seperti Rhodamine 123, Merah Nil untuk *Microscope Laser Scanning Confocal* (Solanki dkk., 2016: 441).

7. Metode Preparasi Transfersom

a. Metode sonikasi vortex

Formulasi Transfersom disusun menggunakan metode *vortexing-sonication* untuk dibandingkan dengan metode konvensional. Campuran lipid (fosfatidilkolin + aktivator perantara) dan obat dicampur dalam buffer fosfat (pH 7,4) dan divortex sampai suspensi seperti susu diperoleh. Campuran disonifikasi dalam *bath* sonikator, selama 30 menit pada suhu kamar dan kemudian di ekstrusi melalui membran polikarbonat (450 dan 220 nm) (Solanki dkk., 2016: 441).

b. Metode dengan sonikasi dan evaporasi

Metode yang dijelaskan oleh Cevc dkk (1997) dan diadopsi Jain dkk (2003), tetapi dengan beberapa modifikasi. Lipid campuran terdiri fosfatidilkolin dan aktivator perantara (500 mg), yang dilarutkan dalam campuran pelarut organik kloroform dan metanol (2:1,v/v) kemudian ditempatkan dalam labu alas bulat kering yang bersih. Pelarut organik dihilangkan dengan *rotary evaporator* dengan mengurangi tekanan pada 40°C. Film ini disimpan dan terhidrasi dengan larutan. Dilarutkan dalam buffer fosfat (pH 7,4) dengan *rotary evaporator* selama 1 jam pada suhu kamar. Biarkan vesikel yang dihasilkan mengembang selama 2 jam pada suhu kamar dan disonifikasi selama 30 menit dengan *bath* sonikator untuk mengurangi ukuran vesikel. Vesikel yang telah disonikasi kemudian di ekstrusi dengan *membrane polycarbonate* 220 nm lalu disimpan pada 4°C (Solanki dkk., 2016: 441).

c. Teknik hidrasi film tipis

Digunakan untuk persiapan Transfersom yang terdiri dari tiga langkah (Eldhose dkk., 2016: 444) :

1) Sebuah film tipis dibuat dari campuran vesikel membentuk bahan yang fosfolipid dan surfaktan dengan melarutkan dalam pelarut organik yang mudah menguap (kloroform metanol). Pelarut organik kemudian menguap di atas suhu transisi lipid (suhu kamar. untuk vesikel PC murni, atau 50°C untuk dipalmitoil fosfatidilkolin) menggunakan *rotary evaporator*. Sisa akhir pelarut telah dihilangkan dengan vakum.

2) disiapkan film tipis terhidrasi dengan dapar fosfat (pH 7,4) dirotasi pada 60 rpm selama 1 jam pada suhu yang sesuai. Vesikel yang dihasilkan mengembang selama 2 jam pada suhu kamar.

3) Untuk mempersiapkan vesikel yang kecil, vesikel disonikasi pada suhu kamar atau 50°C selama 30 menit. Jika menggunakan *bath* sonikator disonikasi pada

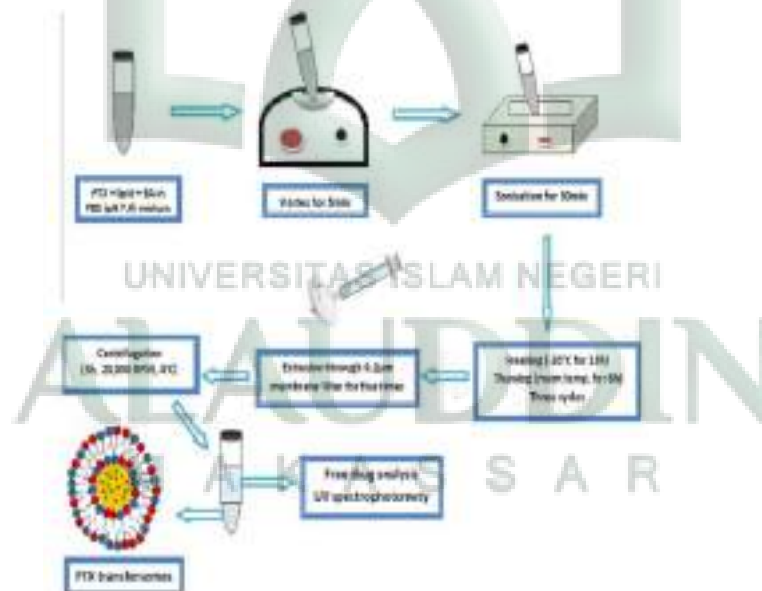
4°C selama 30 menit. Vesikel kemudian dihomogenisasi dan diekstrusi 10 kali melalui membran *sandwich* 200 nm dan membran polikarbonat 100 nm.

d. Modifikasi metode *hand-shaking* dan teknik lipid film hidrasi

Metode ini digunakan untuk persiapan Transferosom yang berikut langkah-langkahnya (Reddy dkk., 2015: 193) :

1) Obat, lesitin (PC) dan tepi aktivator dilarutkan dalam etanol: kloroform (1:1) campuran. Pelarut organik telah dihilangkan dengan penguapan sementara dari *hand-shaking* di atas suhu transisi lipid (43°C). Sebuah film lipid tipis terbentuk di dalam dinding. Film tipis disimpan semalam untuk penguapan pelarut.

2) Film ini kemudian terhidrasi dengan dapar fosfat (pH 7,4) selama 15 menit pada suhu yang sesuai. Suspensi Transferosom dihidrasi lagi hingga 1 jam pada 2-8°C.



Gambar 4. Preparasi Transferosom (Al Shuwaili dkk., 2016: 3)

8. Karakterisasi dari Transferosom

a. Efisiensi Obat Terjerap

Efisiensi penjerapan dinyatakan sebagai persentase jebakan obat ditambahkan. Efisiensi penjerapan ditentukan oleh pemisahan pertama dari obat terjerap dengan menggunakan metode sentrifugasi kolom. Setelah sentrifugasi, vesikula diberikan 0,1% Triton X-100 atau 50% n-propanol. Efisiensi penjerapan dinyatakan sebagai: efisiensi terjerap = $(\text{Jumlah obat terjerap} / \text{Jumlah zat aktif obat}) \times 100$ (Sharma dkk., 2012: 725).

EE% dari Transferosom ditentukan setelah terpisahnya obat yang tidak terperangkap menggunakan metode sentrifugasi kolom mini (Venkatesh dkk., 2014: 269). Sampel mengembang dalam air suling pada suhu kamar dengan dirotasi hingga 5 jam, dan disimpan pada 4°C. Disiapkan kolom dan vakum *Whatman*. Dan dimasukkan sampel dibagian bawah tabung *eppendorf* yang kemudian diisi dengan gel *sephadex*. Kelebihan air itu disentrifugasi di 6000 rpm selama 10 menit, Transferosom ditambahkan tetes demi tetes ke tengah kolom, diikuti oleh sentrifugasi seperti sebelumnya. Ketika jenuh, larutan obat yang digunakan sebagai pengganti suspensi Transferosom, semua obat tetap terikat gel. Ini menegaskan bahwa akan ada obat bebas setelah vesikel terformasi. Jumlah obat terperangkap di vesikel ditentukan dengan diberikan menggunakan 50% isopropil alkohol, kemudian dianalisis kandungan obat secara spektrofotometri pada panjang gelombang sesuai. Jumlah obat jerapan dinyatakan sebagai % dihitung dari persamaan berikut :

$$EE\% = \frac{\text{obat terperangkap}}{\text{Jumlah obat}} \times 100\% \quad (\text{Venkatesh dkk., 2014: 269}).$$

b. Diameter Vesikel

Diameter vesikel dapat ditentukan dengan menggunakan metode spektroskopi korelasi foton atau metode hamburan cahaya dinamis (*Dynamic Light Scattering: DLS*). Sampel yang telah disiapkan dalam air suling, disaring melalui 0,2 mm membran filter dan diencerkan dengan dapar, disaring kemudian pengukuran dilakukan dengan menggunakan spektroskopi korelasi foton atau pengukuran hamburan cahaya dinamis (DLS) (Eldhose dkk., 2016: 444).

c. Jumlah Vesikel Perkubik (mm)

Ini merupakan parameter penting untuk mengoptimalkan komposisi dan variabel proses lainnya. Formulasi Transferosom (tanpa sonikasi) dapat diencerkan lima kali dengan larutan 0,9% natrium klorida dan diamati dengan mikroskop optik dengan menggunakan hemositometer (Eldhose dkk., 2016: 444).

d. Pengukuran Turbiditas

Turbiditas obat dalam larutan dapat diukur dengan menggunakan *nephelometer* (Eldhose dkk., 2016: 444).

e. Persen Pengukuran Deformabilitas dan Permeabilitas

Dalam kasus Transferosom, studi permeabilitas adalah salah satu yang penting sebagai parameter untuk karakterisasi. Studi deformabilitas dilakukan terhadap air murni sebagai standar. Preparat Transferosom dilewatkan melalui sejumlah besar pori-pori ukuran yang telah diketahui (Melalui *sandwich* dari mikro filter yang berbeda, dengan diameter pori antara 50 nm dan 400 nm, tergantung pada suspensi Transferosom awal). Ukuran partikel dan ukuran distribusi dicatat setelah lewat pengukuran hamburan cahaya dinamis (DLS) (Eldhose dkk., 2016: 444).

f. Muatan Permukaan dan Muatan Kerapatan

Muatan permukaan dan muatan kerapatan Transfersom dapat ditentukan dengan menggunakan *Zetasizer* (Eldhose dkk., 2016: 445).

g. Kemampuan Penetrasi

Kemampuan penetrasi Transfersom dapat dievaluasi dengan menggunakan Mikroskop Fluoresensi (Eldhose dkk., 2016: 445).

h. Pelepasan Obat *In Vitro*

Dimodifikasi sel difusi Franz dengan volume penerima kompartemen 50 mL dan daerah difusi efektif 2,50 cm digunakan untuk penelitian ini. Dalam penelitian obat vitro dilakukan dengan menggunakan kulit kambing dalam larutan dapar fosfat (pH 7,4). Kulit perut kambing segar yang dikumpulkan dari rumah potong hewan dan digunakan dalam percobaan permeasi. Rambut pada kulit perut dihilangkan dan kulit dihidrasi dalam larutan dapar. Lapisan jaringan adiposa kulit telah dihilangkan dengan menggosok bagian tersebut dengan kapas. Kulit disimpan dalam larutan isopropil alkohol dan disimpan di 0-40°C. Untuk melakukan studi permeasi kulit, kulit dipasang horizontal pada kompartemen reseptor dengan sisi stratum korneum menghadap ke atas menuju kompartemen donor sel difusi Franz. Daerah permeasi efektif kompartemen donor terkena reseptor kompartemen 2.50cm dan kapasitas reseptor kompartemen adalah 50 mL. Kompartemen reseptor dipenuhi dengan 50mL dapar fosfat (pH 7,4) dipertahankan pada $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ dan diaduk oleh *magnetic stirrer* 100 rpm. Formulasi ditempatkan pada kulit dan bagian atas difusi sel tertutup. Pada interval waktu yang sesuai 1 mL *aliquot* dari media reseptor yang ditarik dan segera diganti oleh volume yang sama dari dapar fosfat segar (pH 7,4) untuk mempertahankan kondisi tenggelam. Faktor koreksi untuk setiap *aliquot* dipertimbangkan dalam perhitungan profil (Eldhose dkk., 2016: 445).

9. Aplikasi Transferosom

a. Pembawa Insulin

Molekul yang sangat besar tidak mampu menyebar ke kulit dapat diangkut dengan bantuan Transferosom. Misalnya insulin dan interferon dapat disampaikan melalui kulit mamalia. Pengiriman insulin oleh Transferosom merupakan sarana sukses penggunaan terapi noninvasif obat yang memiliki berat molekul besar. Insulin umumnya dikelola oleh rute subkutan yang nyaman. Enkapsulasi insulin dalam *Transferosomes* (transferulin) mengatasi masalah ketidaknyamanan, ukuran yang lebih besar (sehingga tidak cocok untuk pengiriman transdermal menggunakan metode konvensional) dengan menunjukkan respon 50% dibandingkan dengan injeksi subkutan (Reddy dkk., 2015: 195).

b. Pembawa Kortikosteroid

Transferosom juga telah digunakan untuk pengiriman kortikosteroid. Transferosom meningkatkan spesifikasi target dan keamanan obat dari obat kortikosteroid ke dalam kulit dengan mengoptimalkan pemberian dosis obat. Transferosom kortikosteroid secara biologis aktif pada dosis beberapa kali lebih rendah dari formulasi yang digunakan untuk pengobatan penyakit kulit (Eldhose dkk., 2016: 447).

c. Pembawa protein dan peptida

Transferosom telah banyak digunakan sebagai pembawa untuk pengangkutan protein dan peptida. Protein dan peptida adalah molekul biogenik besar yang sangat sulit untuk dibawa ke dalam tubuh, ketika diberikan secara oral mereka benar-benar terdegradasi di saluran pencernaan. Ini adalah alasan mengapa peptida dan protein masih harus diberikan melalui suntikan. Berbagai pendekatan telah dikembangkan untuk meningkatkan situasi ini. Bioavailabilitas yang diperoleh dari Transferosom

agak mirip dengan yang dihasilkan dari injeksi subkutan suspensi protein yang sama. (Eldhose dkk., 2016: 447).

d. Pembawa Interferon

Transferosom juga telah digunakan sebagai pembawa untuk interferon, misalnya leukosit. Interferon- α (INF- α) adalah protein alami yang memiliki antivirus, antiproliferatif dan beberapa efek imunomodulator. Transferosom sebagai sistem pemberian obat memiliki potensi untuk memberikan pelepasan terkontrol dari obat yang diberikan dan meningkatkan stabilitas obat labil. *Hafer* dkk mempelajari rumusan Interleukin-2 dan Interferon- α mengandung Transferosom untuk aplikasi potensial transdermal. Mereka melaporkan pengiriman dari IL-2 dan INF- α terjebak oleh konsentrasi Transferosom yang cukup untuk imunoterapi (Eldhose dkk., 2016: 447).

e. Pembawa Obat Antikanker

Obat anti-kanker seperti *methotrexate* dalam pengiriman transdermal menggunakan teknologi Transferosom. Memperlihatkan hasil yang menguntungkan. Ini memberikan pendekatan baru untuk pengobatan terutama kanker kulit (Eldhose dkk., 2016: 447).

f. Pembawa Anastetik

Penerapan anestesi dalam suspensi dari vesikel yang sangat mampu terdeformasi. Transferosom menginduksi anestesi *atopical*, di bawah kondisi yang tepat, kurang dari 10 menit. Menghasilkan ketidakpekaan nyeri maksimum yang hampir sama kuat (80%) dari injeksi subkutan bolus, tetapi efek dari Transferosom anestesi bertahan lebih lama (Eldhose dkk., 2016:448).

g. Pembawa NSAID

NSAID berhubungan dengan sejumlah efek samping saluran pencernaan. Hal ini dapat diatasi dengan pengiriman transdermal menggunakan vesikel ultra-dideformasi. Studi telah dilakukan pada diklofenak dan ketoprofen. Ketoprofen dalam pemasaran formulasi *Transferosom* disetujui oleh badan pengawas Swiss (*Swiss Medic*) pada tahun 2007 produk diharapkan dipasarkan dengan merek dagang *Diractin*. Produk terapi lebih lanjut berdasarkan teknologi *Transferosom* (Eldhose dkk., 2016: 448).

h. Pembawa Obat-Obatan Herbal

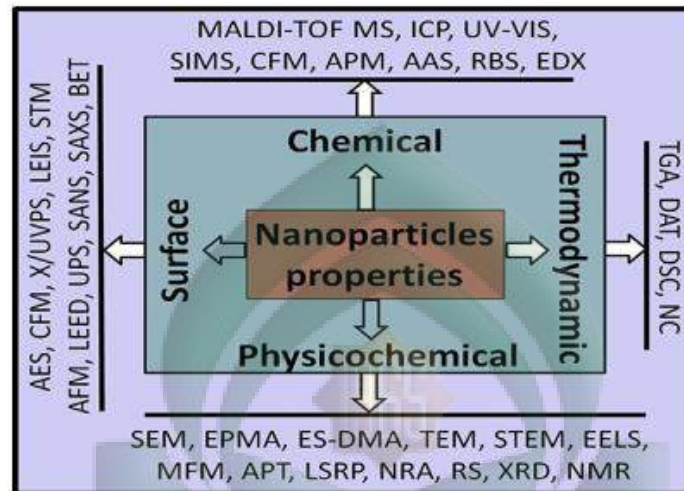
Transferosom dapat menembus *stratum korneum* dan pasokan nutrisi secara lokal untuk mempertahankan fungsi yang dihasilkan dalam pemeliharaan kulit. *Transferosomes capsaicin* disusun oleh Xiao-Ying dkk menunjukkan penyerapan topikal yang lebih baik dibandingkan dengan capsaicin murni (Eldhose dkk., 2016: 448).

E. Instrumen terkait Analisis

Berbagai sediaan nanopartikel yang telah dibuat dilakukan evaluasi untuk menentukan karakteristik nanopartikel yang telah terbentuk. Karakterisasi yang dilakukan umumnya adalah menentukan ukuran partikel (PS), Nilai *Polydispersity* (PDI), *Zeta Potential* (ZP), *Entrapment Efficiency*, *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *Percentage Yield* (Musmade dkk., 2013: 946).

Karakterisasi didefinisikan sebagai studi material, seperti komposisi kimia dan berbagai fisik, kimia, listrik, dan sifat magnetik. Karena sifat fisikokimia nanopartikel yang sangat bervariasi menentukan variasi ukurannya. Karakterisasi nanopartikel yang akurat sangat penting untuk dilakukan. Secara umum, sifat

nanopartikel dapat dibagi ke dalam kelompok berikut: sifat permukaan, fisikokimia, elektronik, mekanik, magnetik, dan sifat termodinamika (Singh, 2016: 126).



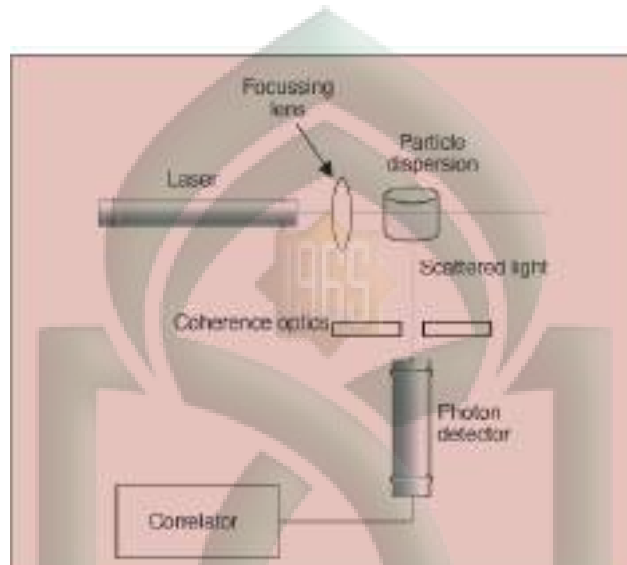
Gambar 5. Karakterisasi umum nanopartikel (Sing.,2016 : 126)

1. Ukuran partikel

Parameter ini dianalisis dengan menggunakan *Zetasizer* instrumen memanfaatkan teknik hamburan cahaya dinamis/*Dynamic Light Scattering* (DLS). Ukuran nanopartikel yang diharapkan dalam pembuatannya adalah <100 nm. DLS digunakan untuk mengukur ukuran partikel biasanya di daerah submikron, juga disebut sebagai *Photon Correlation Spectroscopy* atau *Quasi-Elastic Light Scattering*. Cara kerjanya adalah partikel tersuspensi dalam cairan menjalani Gerak *Brown*. Semakin besar partikel, semakin lambat gerak *Brown*. DLS memonitor Gerak *Brown* dengan hamburan cahaya. Fungsi lain dari DLS adalah untuk mengukur potensial zeta partikel dan mengukur atau memperkirakan berat molekul senyawa organik (Musmade dkk., 2013: 946).

Pengukuran DLS yakni kecepatan dimana partikel menyebarkan akibat gerak *Brown* diukur dengan merekam tingkat dimana intensitas cahaya yang tersebar berfluktuasi. Pertama, mengganggu dan membatalkan satu sama lain. Kedua,

mengganggu dan meningkatkan satu sama lain. Prinsip DLS yakni ukuran partikel diberikan dalam radius hidrodinamika. Radius hidrodinamika adalah diameter *sphere* yang memiliki koefisien difusi translasi yang sama seperti partikel (Musmade dkk., 2013: 946).



Gambar 5. Prinsip Kerja DLS (Musmade dkk., 2013: 946)

2. Potensial Zeta

Analisis Potensial zeta adalah teknik untuk menentukan muatan permukaan nanopartikel dalam larutan (koloid). Nanopartikel memiliki muatan permukaan yang menarik lapisan tipis ion muatan yang berlawanan dengan permukaan nanopartikel. Lapisan ganda ion bersama dengan nanopartikel berdifusi dalam larutan. Potensial listrik pada batas lapisan ganda dikenal sebagai potensial zeta dari partikel dan memiliki nilai-nilai yang biasanya berkisar dari 100 mV sampai -100 mV. Besarnya potensi zeta dapat memprediksi stabilitas koloid. Nanopartikel dengan nilai Potensi Zeta lebih besar dari +25 mV atau kurang dari -25 mV biasanya memiliki derajat

stabilitas tinggi. Dispersi dengan nilai potensial zeta rendah akan menghasilkan agregat karena ikatan Van Der Waal antar-partikel (Ronson, 2012: 2).

Dalam teknik ini, tegangan dialirkan di sepasang elektroda pada kedua ujung sel yang mengandung dispersi partikel. Partikel bermuatan tertarik ke elektroda yang memiliki bermuatan sebaliknya dan kecepatan mereka diukur dan dinyatakan dalam satuan kekuatan medan mobilitas elektroforesis. Suspensi siap diencerkan dalam air dan ditempatkan dalam sel untuk analisis (Ronson, 2012: 2).

Syarat sampel yang ideal adalah (Ronson, 2012: 4):

- a. Ukuran seragam
- b. Pada konsentrasi cukup tinggi dan secara efektif menghamburkan cahaya 633nm
- c. Memiliki konsentrasi dasar yang rendah (konduktivitas <1 mS/cm)
- d. Apakah tergantung di kutub *dispersant* partikulat (misalnya air kemurnian tinggi)

3. Scanning Electron Microscopy (SEM)

Bentuk dan permukaan karakteristik nanopartikel dipelajari oleh pemindaian mikroskop elektron atau *Scanning Electron Microscopy* (SEM) salah satu contohnya adalah dengan alat JSM-T20 dari Kyoto, Jepang. Sampel nanopartikel dipasang pada logam (aluminium), menggunakan dua sisi pita karbon perekat dan dipotong dengan silet. Sampel dilapisi dengan percikan emas/palladium selama 120 detik pada 14 mA di bawah atmosfer argon untuk elektron sekunder yang memancarkan SEM kemudian dapat diamati morfologi nanopartikel pada tegangan percepatan 15 kV (Musmade dkk., 2013: 947).

Scanning electron microscopy (SEM) dengan sebuah sekunder detektor elektron dapat memvisualisasikan bentuk kristal, morfologi permukaan, nanopartikel terdispersi dan teraglomerasi, dan fungsionalisasi permukaan. SEM dapat memeriksa setiap partikel, termasuk agregat partikel, secara individu. Dengan demikian, metode

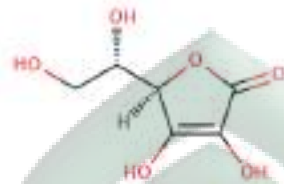
ini dianggap pengukuran absolut ukuran partikel. SEM bisa digabungkan untuk analisis penampakan sampel pada layar komputer dalam pemeriksaan setiap bidang untuk distribusi partikel. Namun, kedalaman fokus hanya 0,5 μm dengan resolusi 1000 dan meningkatkan efek difraksi pada partikel kecil yang menyebabkan kabur di tepi partikel (Singh, 2016: 126).

F. Asam askorbat

Vitamin adalah suatu senyawa organik yang terdapat di dalam makanan dalam jumlah yang sedikit, dan dibutuhkan dalam jumlah yang besar untuk fungsi metabolisme yang normal. Vitamin dapat larut di dalam air dan lemak. Vitamin yang larut dalam lemak adalah vitamin A, D, E, dan K, dan yang larut dalam air adalah vitamin B dan C (Dorland, 2006: 147). Asam askorbat adalah salah satu antioksidan yang alami dan terdapat di alam. Kebanyakan tanaman dan hewan mampu mensintesis Asam askorbat secara *in vivo*. Manusia dan vertebrata tidak dapat mensintesis disebabkan kekurangan enzim *L-glucono-gamma oksidase laktone* yang dibutuhkan untuk sintesis *in vivo* Asam askorbat (Telang, 2013: 143).

Oleh karena itu, mereka harus mendapatkannya dari sumber alami seperti buah jeruk, sayuran hijau, stroberi, pepaya dan Brokoli. Kata "Ascorbus" berarti tidak curang. Makanan kaya seperti lemon dibawa oleh para pelaut dalam perjalanan jauh untuk menghindari Scurvy, penyakit gusi berdarah. Di 1937, Dr. Albert Szent Goyrgi dianugerahi penghargaan Hadiah Nobel untuk karyanya dalam mengisolasi molekul Asam askorbat dari paprika merah dan identifikasi peran dalam Scurvy (Telang, 2013: 143).

Di dalam tubuh, Asam askorbat terdapat di dalam darah (khususnya leukosit), korteks anak ginjal, kulit, dan tulang. Asam askorbat akan diserap di saluran cerna melalui mekanisme transpor aktif (Sherwood, 2000: 590).



Gambar 6. Rumus Bangun Asam askorbat (Sherwood, 2000: 590)

Asam L-askorbat adalah bentuk kimia aktif Asam askorbat. Di alam, Asam askorbat ditemukan di bagian yang sama seperti Asam L-askorbat dan D-askorbat. Pada dasarnya ini adalah molekul isomer dan saling dipertukarkan. Namun, hanya Asam L-askorbat yang secara biologis aktif dan bermanfaat dalam praktik medis. Penyerapan Asam askorbat di usus dibatasi oleh mekanisme transport aktif dan karenanya jumlah obat terbatas diserap meskipun dosis oral tinggi. Selanjutnya bioavailabilitas Asam askorbat di kulit tidak stabil dibandingkan bila diberikan secara oral (Telang, 2013: 143). Ada beberapa manfaat asam askorbat yang telah diketahui sampai saat ini, yaitu asam askorbat sebagai penguat sistem imun tubuh. Asam askorbat dapat meningkatkan daya tahan tubuh. Akan tetapi hal ini masih kontroversial, dan belum ada kesepakatan yang jelas untuk mekanismenya (Guyton dkk., 2008: 146).

Asam askorbat atau asam askorbat mempunyai susunan 6 karbon lakton yang disintesis dari gula di hati pada sebagian besar spesies mamalia, tetapi tidak terjadi pada manusia, *non-human primate* dan marmot. Spesies ini tidak mempunyai gulonolakton oksidase (GLO) yang penting untuk sintesis asam askorbat dari 2-ketogulonolakton. Hal ini kemungkinan disebabkan DNA yang mengkode gulonolakton

oksidase mengalami mutasi sehingga tidak didapatkan enzim tersebut. Akibatnya bila manusia tidak mengonsumsi asam askorbat maka terjadi defisiensi yang menyebabkan berbagai manifestasi klinis. Asam askorbat adalah pemberi elektron sehingga bersifat reducing agent. Asam askorbat memberikan 2 elektron dari ikatan ganda antara karbon ke 2 dan 3 dari molekul 6 karbon (Hakim dkk., 2012: 152).

Asam askorbat disebut antioksidan melalui pemberian elektron sehingga mencegah terjadinya oksidasi pada suatu senyawa. Namun asam askorbat sendiri juga mengalami oksidasi dalam proses tersebut. Patut diperhatikan bila asam askorbat mendonasikan elektron maka terjadi radikal bebas yaitu semidehidroaskorbat atau radikal askorbil yang relatif stabil dan kurang reaktif. Radikal askorbil yang merupakan elektron tidak berpasangan, tidak bertahan lama, sedangkan dehidroaskorbat bersifat stabil bergantung suhu dan pH yang seringkali tidak berlangsung lama. Radikal askorbil dan dehidroksiaskorbat dapat diubah kembali menjadi asam askorbat melalui 3 jalur enzim juga *glutathione* (Hakim dkk., 2012: 152)..

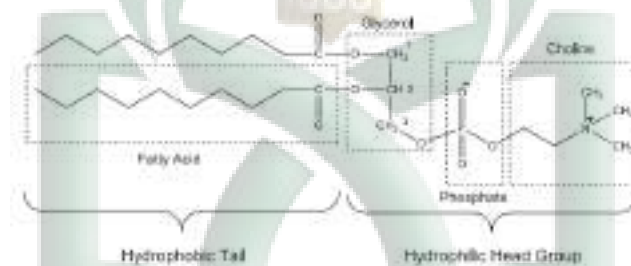
Namun demikian pada manusia tidak semuanya dapat kembali menjadi asam askorbat dan bila dihidroaskorbat tidak direduksi kembali menjadi asam askorbat, maka akan dihidrolisis menjadi 2,3 diketogulonat yang ireversibel yang kemudian dimetabolisme menjadi xilose, xilonat, cixonat dan oxalat. Pembentukan oksalat dapat menyebabkan batu ginjal. Ada 8 enzim yang diberi elektron oleh asam askorbat dan 3 diantaranya ikut serta pada hidroksilasi kolagen (Hakim dkk., 2012: 152).

Proses asam askorbat dalam mencegah penuaan adalah dengan terus-menerus mensintesis kolagen pada kulit, seperti yang akan dijelaskan berikut. Asam askorbat sebagai pensintesis kolagen. Kolagen adalah protein terbanyak pada serat-serat

jaringan ikat kulit, tulang, dan kartilago. Kolagen tidak dapat larut dalam air, tetapi mudah dicerna dan mudah larut dalam basa (Dorland, 2006: 147).

Penyakit skorbut menyerang struktur kolagen. Gejala utama dari penyakit ini adalah perdarahan gusi, perdarahan subkutan, dan penyembuhan luka. Tanda-tanda ini mencerminkan gangguan sintesis kolagen yang disebabkan oleh defisiensi prolilin dan lisil hidroksilase, yang keduanya membutuhkan asam askorbat sebagai kofaktor (Murray dkk., 2000: 504).

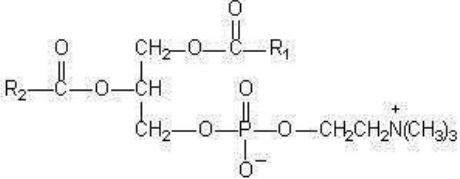
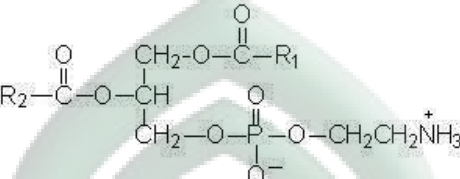
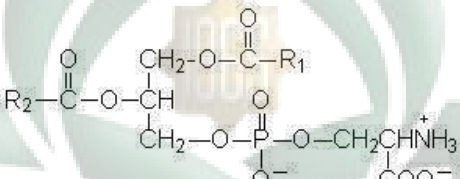
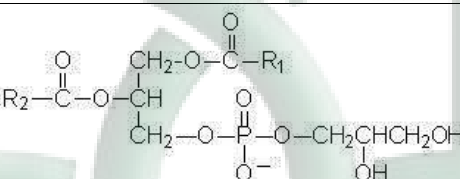
G. Fosfolipid



Gambar 7. Struktur Molekul Fosfatidilkolin (Hoogevest, 2017: 2)

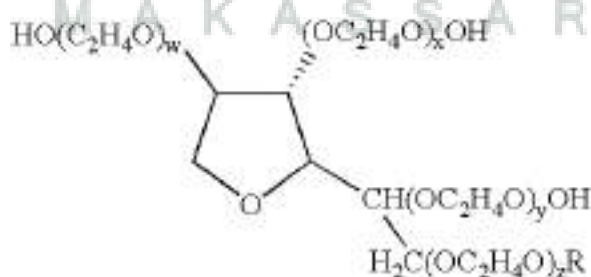
Struktur molekul fosfolipid terdiri dari rantai gliserol yang diinspeksi pada posisi 1 dan 2 dengan asam lemak dan pada posisi 3 dengan fosfat. Penunjukan sistematis Asam fosfatidat (PA) adalah *1,2-diacyl-sn-glycero-3-phosphate* (di mana sn berarti penomoran stereospesifik). Distribusi substituen spesifik dan nonrandom pada posisi 1, 2 dan 3 dari molekul gliserol memperkenalkan kiralitas. Pada fosfolipid membran khas, kelompok fosfat lebih lanjut diberi estetika dengan alkohol tambahan, misalnya pada fosfatidilkolin (PC) dengan kolin, dalam phosphatidylethanolamine (PE) dengan etanolamin dan fosfatidilgliserol (PG) dengan gliserol. Bergantung pada struktur daerah kutub dan pH medium, PE dan PC bersifat zwitterionik dan memiliki muatan netral pada nilai pH sekitar 7 (Hoogevest, 2017: 2).

Tabel 6. Jenis Fosfolipid (Yandrapati, 2012: 7)

Nama	Struktur	Keterangan
Fosfatidilkolin		Fosfolipid jenis ini juga disebut lesitin. pH fisiologis fosfatidilkolin adalah zwitterionik.
Fosfatidiletanolamin		Molekul zwitterionik
Fosfatidilserin		Fosfatidilserin akan membawa muatan -1 pada pH fisiologis
Fosfatidilgliserol		Fosfatidilgliserol menyumbangkan muatan -1 pada pH fisiologis

H. Tween 80

Tween 80 adalah campuran ester parsial asam lemak, terutama asam oleat, dengan sorbitol dan anhidrida yang teretoksilasi dengan sekitar 20 mol etilena oksida setiap mol sorbitol dan sorbitol anhidrida (USP, 2017: 1).

Gambar 7. Struktur *tween 80* (USP, 2017: 1).

Struktur *Tween* 80 sangat berpengaruh terhadap peningkatan penetrasi sediaan. *Tween* 80 memiliki etilen oksida dan rantai hidrokarbon panjang. Struktur tersebut memberikan karakteristik lipofilik dan hidrofilik, sehingga memungkinkan partisi antara senyawa lipofilik dan protein hidrofilik. *Tween* 80 berinteraksi dengan gugus polar pada lipid dan memodifikasi ikatan hidrogen serta ikatan ionik. Selain itu, dapat pula memengaruhi struktur protein yakni keratin. Target *enhancer* merupakan struktur fibril keratin yang menyebabkan area menjadi lebih hidrofil. Dengan volume yang cukup, dapat dihasilkan kemampuan pelarutan dari lapisan hidrofil sehingga dapat mengubah koefisien partisi dari kulit (Kesumawardhany dkk., 2016: 1)

Tween 80 termasuk ke dalam golongan surfaktan nonionik. Surfaktan nonionik meningkatkan absorpsi dengan menginduksi fluidisasi lipid pada stratum korneum. Terdapat dua mekanisme yang menentukan laju penetrasi obat menggunakan surfaktan nonionik. Mula-mula surfaktan berpenetrasi ke dalam area intrasel stratum korneum, meningkatkan fluiditasnya, kemudian melarutkan komponen lipid. Selanjutnya, penetrasi surfaktan pada matriks interseluler diikuti dengan interaksi dan ikatan pada filamen keratin sehingga menghasilkan gangguan pada korneosit. Studi *in vitro* gel *pseudolateks* ketoprofen dilakukan menggunakan metode difusi sel Franz dengan area difusi 1,77 cm² (Suksaeree dkk., 2014: 4).

Kompartemen reseptor diisi dengan 12 mL 0,5% b/v polioksietilen-20 oleil eter dalam dapar fosfat isotonik pH 7, dikontrol dengan air pada suhu 37,5°C dan diaduk secara konstan pada 300 rpm dengan *magnetic stirrer*. Untuk pelepasan *in vitro*, ketoprofen murni dan gel *pseudolateks* ketoprofen dioleskan pada membran selulosa. Permeasi *in vitro* ketoprofen diamati pada kulit babi. Studi *in vitro* dari gel

pseudolateks ketoprofen menunjukkan bahwa formula yang mengandung *tween* 80 sebagai *enhancer* menunjukkan permeasi yang paling baik (Suksaeree dkk., 2014: 4).

Berdasarkan uji *in vitro*, formula gel ketoprofen yang mengandung *tween* 80 sebanyak 5% merupakan formula terbaik diantara studi formulasi lain yang dipilih untuk diformulasikan sebagai dispersi solid dan gel niosomal. *Tween* 80 dapat meningkatkan penetrasi asam askorbat. Makin tinggi konsentrasi *tween* 80, maka permeabilitas asam askorbat makin tinggi. Peningkatan permeasi asam askorbat dapat dicapai dengan konsentrasi *enhancer* setara 1% (Akhtar dkk., 2011: 2).

I. Tinjauan Pengobatan dalam Islam

1. Islam dan Kemajuan Pengobatan

Kemajuan ilmu pengetahuan serta teknologi (IPTEK) dalam semua bidang semakin memberi kemudahan bagi manusia. Dalam dunia kesehatan, kemudahan yang dimaksud yakni mengefektifkan, memberi kenyamanan serta kepatuhan bagi para pengguna obat melalui jalur sirkulasi baik lokal maupun sistemik. Oleh sebab itu, sekarang ini para peneliti berusaha untuk terus mengembangkan teknologi *Transdermal Drug Delivery Sistem* (TDDS). Keunggulan dari penggunaan obat dengan jalur transdermal dilakukan pada permukaan kulit, yaitu hanya dilakukan dengan pengolesan ataupun penempelan obat tanpa adalagi rasa takut akan perihnya rasa suntikan apabila digunakan menuju rute sirkulasi sistemik. Hal inilah dimaksudkan memberi kenyamanan bagi para pengguna obat dan efektifitas dari segi waktu mupun terapi.

Islam merupakan agama akal (*reason*) sekaligus nurani (*conscience*). Seseorang mengenali kebenaran yang telah dinyatakan agama dengan menggunakan ilmunya, tetapi menarik kesimpulan dari kebenaran yang telah dilihatnya dengan

mengikuti nuraninya. Seseorang yang menggunakan kemampuan akal dan nuraninya dalam mempelajari objek apapun di dalam alam semesta ini, sekalipun ia bukanlah seorang pakar, akan paham bahwa tersebut telah diciptakan oleh Pemilik kebijakan, Ilmu dan Kekuatan yang agung (Harun, 2004: 14).

Islam memandang ilmu pengetahuan dan teknologi pengobatan sebagai cabang dari ilmu pengetahuan, untuk memahami secara ilmiah dari cara pengobatan dengan memperhatikan bagaimana cara seseorang untuk merancang suatu obat yang lebih baik digunakan bagi manusia dengan meminimalkan kerugian yang ditimbulkan. Pengetahuan semacam ini merupakan karunia yang sangat besar dari Allah swt, sehingga kita harus terus berusaha untuk menggali ilmu-ilmu pengobatan. Allah SWT berfirman dalam (QS. al-Baqarah /2:269)

يُؤْتِي الْحِكْمَةَ مَنْ يَشَاءُ ۚ وَمَنْ يُؤْتَ الْحِكْمَةَ فَقَدْ أُوتِيَ خَيْرًا كَثِيرًا ۚ وَمَا يَذَّكَّرُ إِلَّا أُولُو الْأَلْبَابِ ﴿٢٦٩﴾

Terjemahnya :

“Allah menganugerahkan al-Hikmah (kefahaman yang dalam tentang al-Qur’an dan as-Sunnah) kepada siapa yang dikehendakiNya. Dan barangsiapa yang dianugerahi hikmah, ia benar-benar Telah dianugerahi karunia yang banyak. Dan Hanya orang-orang yang berakallah yang dapat mengambil pelajaran (dari firman Allah)”. (Kementrian Agama, 2014).

Seorang peneliti Farmasi berbasis Islam diberikan oleh Allah swt akal untuk berfikir dan dianugerahkan hikmah untuk berfikir sebagaimana mestinya. Sehingga bisa menjawab pertanyaan-pertanyaan masyarakat awam tentang bagaimana sistematika obat yang merupakan penyembuh dikala sakit dengan seizin Allah swt. Kita mampu memberikan solusi untuk obat yang ketika diminum lebih memiliki kelemahan dibandingkan diberikan melalui rute lain.

Firman Allah swt. yang menyebutkan tentang (QS. Al-Infitar/82:7-8) :

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّنَكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾ فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَكَّبَكَ ﴿٨﴾

Terjemahnya :

“Allah menganugerahkan al-Hikmah (kefahaman yang dalam tentang al-Qur’an dan as-Sunnah) kepada siapa yang dikehendakiNya. Dan barangsiapa yang dianugerahi hikmah, ia benar-benar Telah dianugerahi karunia yang banyak. Dan Hanya orang-orang yang berakallah yang dapat mengambil pelajaran (dari firman Allah)”. (Kementrian Agama, 2014).

Demikian pentingnya ilmu pengetahuan, termasuk dalam bidang pengobatan merupakan hasil karya manusia dalam pengembangan dibidang teknologi seperti halnya transferosom sehingga melahirkan sebuah alternatif baru dibidang farmasi untuk memberi kenyamanan pasien dalam penggunaannya.

2. Kedudukan Ilmu Pengobatan

Agama tidak hanya mendorong studi ilmiah, tetapi juga menjadikan riset ilmiah konklusif dan tepat guna, karena didukung oleh kebenaran yang diungkapkan melalui agama. Alasannya, agama merupakan sumber tunggal yang menyediakan jawaban pasti dan akurat, misalnya untuk pertanyaan bagaimana kehidupan dan alam semesta tercipta. Dengan demikian, jika dimulai pada landasan yang tepat, riset akan mengungkapkan kebenaran mengenai asal-usul alam semesta dan pengaturan kehidupan dalam waktu tersingkat serta dengan upaya dan energi minimum. Seperti diyatakan oleh Albert Einstein, yang dianggap sebagai ilmuwan terbesar abad ke-20, “Sains tanpa agama adalah pincang”, dengan perkataan lain, ilmu pengetahuan tanpa panduan agama tidak dapat berjalan dengan benar, tetapi justru membuang waktu dalam mencapai hasil tertentu, atau lebih buruk lagi sering kali tidak memperoleh bukti yang meyakinkan (Harun, 2004 :11).

Dalam al-Qur'an, Allah menyatakan bahwa orang-orang yang beriman memikirkan dan merenungkan secara mendalam segala kejadian yang ada dan mengambil pelajaran yang berguna dari apa yang mereka pikirkan. Firman Allah swt. yang menyebutkan tentang orang yang berfikir dalam (QS. Al-Ankabut/29:43) :

وَتِلْكَ الْأَمْثَلُ نَضْرِبُهَا لِلنَّاسِ وَمَا يَعْقِلُهَا إِلَّا الْعَالِمُونَ ﴿٤٣﴾

Terjemahnya :

Dan perumpamaan-perumpamaan ini Kami buat untuk manusia; dan tiada yang memahaminya kecuali orang-orang yang berilmu. (Kementrian Agama, 2014).

Ayat di atas menyatakan bahwa orang-orang yang beriman adalah mereka yang berfikir, maka mereka mampu melihat hal-hal yang menakjubkan dari ciptaan Allah dan mengagungkan kebesaran serta kebijaksanaan Allah (Harun, 2004: 15). Dari ayat ini menyebutkan hanya orang yang berilmulah yang mampu memahami sesuatu.

Di dalam al-Qur'an, Allah memerintahkan manusia untuk memikirkan dan mengkaji tanda-tanda penciptaan di sekitar mereka. Rasulullah Muhammad saw, Sang utusan Allah, juga memerintahkan manusia untuk mencari ilmu. Barang siapa menyelidiki seluk-beluk alam semesta dengan segala sesuatu yang hidup dan tak hidup di dalamnya dan memikirkan serta menyelidiki apa yang dilihatnya di sekitarnya, akan mengenali kebijakan, Ilmu dan kekuasaan abadi Allah (Harun, 2004: 15).

Orang yang memikirkan hal-hal seperti inilah yang dinamakan orang berfikir dan dapat mencapai kesimpulan yang sangat bermakna dari apa yang ia pikirkan. Seseorang juga berfikir hal-hal yang bermakna, penuh hikmah dan penting setiap saat semenjak bangun tidur hingga kembali ke tempat tidur dan mengambil hikmah ataupun kesimpulan dari apa yang dipikirkannya.



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Jenis dan Lokasi Penelitian

1. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorium berupa pengaruh perbandingan konsentrasi *Tween* 80 dan fosfatidilkolin terhadap karakterisasi Transferosom Asam askorbat.

2. Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Farmasetika, Farmasi Biologi, Mikrobiologi Farmasi, dan Kimia Analisa Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar. Laboratorium Mikrobiologi Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar. Laboratorium Kimia Fisika dan Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin Makassar. Laboratorium Bioavailabilitas dan Bioekivalensi Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung. Dan Pusat Penelitian Nanosains dan Nanoteknologi Institut Teknologi Bandung.

B. Pendekatan Penelitian

Peneliti menggunakan pendekatan kepustakaan dan eksperimen. Pendekatan kepustakaan adalah menghimpun informasi yang relevan dengan topik atau masalah yang diteliti. Pendekatan ini didasarkan pada teori-teori yang melingkupi masalah dan bidang penelitian dengan memanfaatkan sumber kepustakaan dari buku, jurnal penelitian dan lain-lain. Pendekatan ini dimaksudkan untuk memperoleh penelitian

mengenai metode formulasi dan metode karakterisasi sampel, serta perbandingan konsentrasi fosfolipid dan surfaktan yang sesuai untuk Transferosom. Pendekatan eksperimental dilakukan dengan membuat formulasi Transferosom asam askorbat dan dilakukan evaluasi untuk mengetahui karakteristik bentuk dan ukuran partikel. Pendekatan ini dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi *Tween* 80 dan fosfatidilkolin, apakah telah sesuai berdasarkan literatur dan yang formulator inginkan.

C. Instrumen Penelitian

1. Alat yang digunakan

Alat yang digunakan yaitu alat-alat gelas, *bath* sonikator (*Elmasonic S 40 H*), deksikator, dek gelas, gelas ukur (*Iwaki Pyrex®*), labu alas bulat (*Schoot Duran®*), labu tentu ukur (*Iwaki Pyrex®*), mikroskop triokuler, neraca analitik (*Kern*), *Particle Size Analyzer* (*Beckman Coulter*), penangas (*Memmert*), pH meter (*ATC pH meter*), Pipet Volume (*Pyrex®*), pompa vakum (*Rocker 300*), *rotary evaporator* (*Heidolph Vavor*), *Scanning Electron Microscope* (*HITACHI SU3500*), sentrifugator (*EBA 21*), *Shaker* (*Heidolph Unimax*), spektrofotometer UV-VIS (*Genesys*), tabung sentrifugasi, dan vial.

2. Bahan yang digunakan

Bahan-bahan yang digunakan yaitu Asam askorbat (*MERCK®*), Air suling, *Chloroform* (*Bratachem®*), KH_2PO_4 (*Asian Pharmacy®*), *metanol* (*Bratachem®*), *Soya phosphatidylcoline* (*Sigma Aldrich®* Singapura), *Tween* 80 (*Bratachem®*), Sodium hidroksida dan *Whatman Filter* No. 1 dan 43.

D. Teknik Pengolahan dan Analisis Data

1. Pengolahan Sampel

a. Pembuatan Transferosom

1) Rancangan Formula

Tabel 6. Rancangan Formula Sediaan Transferosom

Kode Formula	<i>Phosphatidylcoline</i> (%)	<i>Tween 80</i> (%)	Kloroform:Metanol (1:1)(mL)	Asam askorbat (mg)
F I	95	5	10	100
F2	85	15	10	100
F3	75	25	10	100

Ket : FS:TW : 200mg

b. Metode pembuatan Transferosom (Eldhose dkk., 2016: 444)

Metode pembuatan Transferosom menggunakan teknik hidrasi film tipis dimana dalam pembuatannya meliputi 3 langkah. Pertama, ditimbang masing – masing bahan. Kemudian dicampurkan bahan vesikel yang terbentuk, yakni *Tween 80*, Asam askorbat, dan Fosfatidilkolin Soya di dalam labu alas bulat dan dimasukkan kloroform methanol (1:1) sebanyak 10mL. Setelah itu, diuapkan kloroform methanol (1:1) diatas suhu transisi lipid 40°C menggunakan *vacuum rotary evaporator*. Hingga terbentuk lapis tipis di dinding labu alas bulat dan ditandai dengan tidak adanya aliran dalam labu. Disimpan dalam deksikator 1x24 jam. Lalu lapisan Film yang tertinggal dihidrasi dengan campuran dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 10mL dan dishaker 60 rpm dalam suhu ruang selama 1x60 menit. Kemudian, didiamkan selama 1x60 menit hingga vesikel mengembang. Setelah itu, vesikel disonikasi dengan *bath* sonikator pada suhu ruang selama 30 menit.

2. Analisis Data

a. Pemeriksaan karakteristik fisik sediaan Transfersom Asam askorbat

1) Penentuan Kurva Baku Asam askorbat

a) Pembuatan larutan stok asam askorbat (Depkes, 1995: 421).

Larutan stok asam askorbat terdiri atas konsentrasi 25bpj dan 50bpj. Larutan stok 50bpj dibuat dengan cara 5,0 mg asam askorbat ditimbang seksama lalu dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga 100,0 mL. Larutan stok 25bpj dibuat dengan cara 2,5 mg asam askorbat ditimbang seksama lalu dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga 100,0 mL.

b) Pembuatan larutan standar asam askorbat (Depkes, 1995: 421).

Dari larutan stok 50bpj ini diambil 1,0 mL, 2,0 mL, dan 3,0 mL. Dari larutan stok 25bpj diambil 3,0 mL, dan 5,0 mL. Kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga 10,0 mL sehingga terbentuk larutan 5,0 bpj, 7,5 bpj, 10,0 bpj, 12,5 bpj dan 15,0 bpj.

b) Penentuan panjang gelombang maksimum asam askorbat

Larutan baku asam askorbat diukur absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang antara 200 sampai dengan panjang gelombang 300 nm. Persamaan regresi linear diperoleh dengan membuat plot antara kadar asam askorbat dengan serapan. Panjang gelombang yang diperoleh yaitu 258,0 nm.

c) Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4 (Depkes, 1995: 1119)

Sebanyak 4,0 gram NaOH dan 13,9 gram KH_2PO_4 dilarutkan dalam masing-masing 500 mL air bebas CO_2 pada gelas kimia. Kemudian larutan dipipet 125,0 mL KH_2PO_4 ke dalam labu tentu 500,0 mL dan sebanyak 100,0 mL dipipet NaOH kemudian dicukupkan dengan air steril hingga tepat 500,0 mL

2) Pengujian efisiensi penjerapan obat dalam Transferosom Asam askorbat,

Jumlah obat terjerap dalam Transferosom Asam askorbat dari formulasi berbeda ditentukan dengan cara sentrifugasi 10mL dispersi Transferosom Asam askorbat pada kecepatan 5000rpm selama 90 menit. Dipipet cairan supernatan diukur pada panjang gelombang maksimum asam askorbat dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Andang dkk., 2015: 2).

Efisiensi penjerapan dapat ditentukan dengan cara (Venkatesh dkk., 2014: 269) :

$$\text{Efisiensi terjerap} = \frac{(\text{jumlah total zat aktif}-\text{jumlah zat aktif tidak terjerap})}{\text{jumlah total zat aktif}} \times 100\%$$

3) Pengujian Morfologi Permukaan Transferosom Asam askorbat

a) Ukuran Partikel (Lei dkk., 2013: 338).

Ukuran partikel pada Transferosom Asam askorbat dapat diukur dengan *Dynamic Light Scattering*.

b) Bentuk (Irfan dkk., 2012: 163) (Andang dkk., 2015: 7)

Bentuk sediaan sediaan dilihat menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscope*) dan Mikroskop optik.

BAB IV

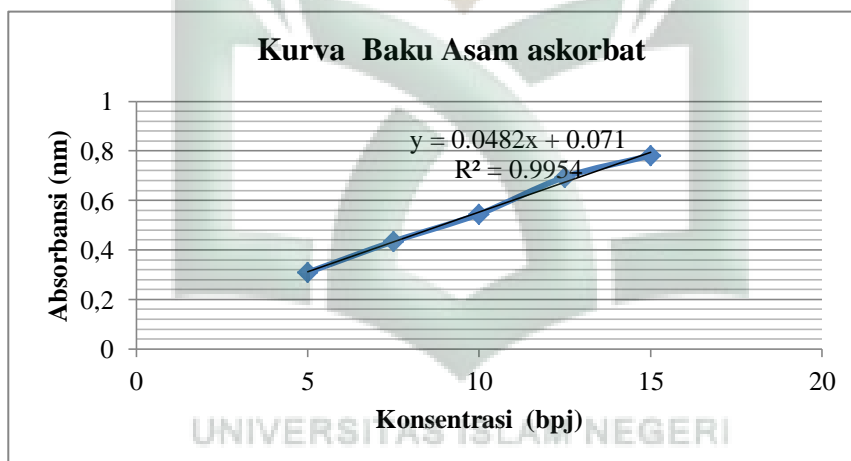
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. Efisiensi Penjerapan

Tabel 7. Absorbansi Asam askorbat secara Spektrofotometri UV-Vis (258,00 nm)

Konsentrasi (X)	Absorbansi (Y)
5 bpj	0,309 nm
7,5 bpj	0,434 nm
10 bpj	0,545 nm
12,5 bpj	0,694 nm
15 bpj	0,781 nm



Gambar 8. Kurva Baku Asam askorbat.

Tabel 8. Absorbansi dan % Obat Terjerap.

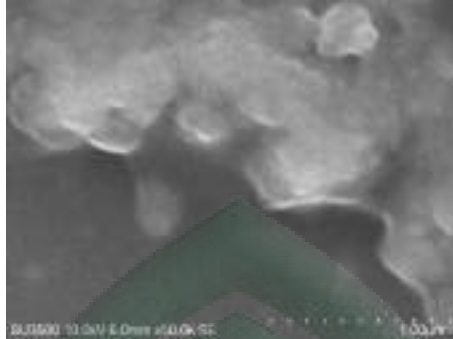
Sampel Transfersom	Absorbansi (nm)	% Obat Terjerap
Formula I	1,128 nm	99,78 %
Formula II	0,523 nm	99,90 %
Formula III	0,305 nm	99,95 %

2. Ukuran Partikel

Tabel 9. Data Ukuran Partikel Transfersom Asam askorbat

Parameter	Formula I (nm)	Formula II (nm)	Formula III (nm)
Mean ukuran partikel	456,1	176,2	151,4 nm
Indeks Polidispersitas	0,363	0,248	0,381

3. Morfologi Partikel



Gambar 9. Morfologi SEM 50,0kV



Gambar 10. Morfologi mikroskop triokuler perbesaran 40x



Gambar 11. Morfologi Mikroskop Triokuler + metilen blue

B. Pembahasan

Transferosom adalah kandidat yang baik untuk pengiriman non-invasif kecil, menengah, dan obat-obatan berukuran besar. Sistem ini menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan dengan rute konvensional seperti menghindari metabolisme secara *first pass effect* di hati, durasi bisa diprediksi dan diperpanjang

aktivitasnya, meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan, utilitas obat paruh pendek, meningkatkan respon fisiologis dan farmakologis, menghindari fluktuasi tingkat obat, inter dan variasi intra-pasien, dan yang paling penting, memberikan kenyamanan bagi pasien. Sampai saat ini banyak bahan kimia dan fisika yang telah diterapkan untuk meningkatkan efektivitas transfer materi secara utuh pada kulit, dengan menggunakan peningkatan penetrasi, *enhancer iontophoresis*, *sonophoresis* dan penggunaan operator koloid seperti vesikel lipid (liposom dan proliposom) dan vesikel surfaktan nonionik (niosom dan proniosom) (Reddy dkk., 2015: 193).

Transferosom yang dihasilkan berbentuk suspensi coklat kekuningan agak kental dengan bau khas soya. Pada suspensi transferosom Formula I warna terbentuk lebih gelap dikarenakan persentase fosfolipid yang lebih banyak dan agak kaku. Formula kedua lebih terang warnanya dibandingkan dengan formula I serta lebih kental dari formula I. Formula III lebih berwarna terang yakni kuning transparan dan lebih kental dari Formula II. Dimana Formula III lebih banyak mengandung surfaktan dibandingkan kedua formula.

Formula yang dibuat terdiri dari bahan aktif asam askorbat, *tween* 80 sebagai surfaktan, soya fosfatidilkolin sebagai pembentuk vesikel, methanol dan kloroform sebagai pelarut organik, serta dapar fosfat pH 7,4 sebagai cairan penghidrasi. Dengan adanya dapar fosfat akan membentuk secara spontan lapisan vesikel dalam transferosom. Transferosom terbentuk saat cairan hidrasi dimasukkan kedalam lipid film tipis yang kering. Dengan pengaruh tekanan ini, zat aktif akan masuk ke dalam vesikel transferosom. Yang membedakan ketiga formula adalah konsentrasi *tween* 80 dan soya fosfatidilkolin. Formula I perbandingannya 5%:95%, Formula II 15%:85% dan Formula III 25%:75% dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi dari ketiga formula (Reddy dkk., 2015: 201).

Metode yang digunakan dalam pembuatan transferosom adalah metode hidrasi lapis tipis. Metode ini merupakan metode paling umum digunakan dan tidak memakan waktu yang lama dalam proses pembuatannya (Zaafarani GM dkk., 2010: 165).. Vakum yang menjadi perbedaan metode antara hidrasi lapis tipis dan sonikasi evaporasi (Reddy dkk., 2015: 20). Kecepatan *vacuum rotary evaporator* yang tinggi bisa menyebabkan tidak meratanya penyebaran panas yang menyebabkan lapis tipis yang terbentuk akan berbeda ketebalannya sehingga peneliti menggunakan kecepatan 60rpm dalam kondisi vakum (Varshneya dkk., 2015: 31). Dimana, vakum sendiri berfungsi untuk menguapkan pelarut organik yakni kloroform:methanol (1:1). Suhu yang digunakan adalah 40°C, tidak terlalu tinggi dikarenakan menjaga kestabilan zat aktif serta fosfolipid (Sharma dkk., 2012: 724). Dihidrasi dengan dapar fosfat pH 7,4 dengan menggunakan *shaker* 60rpm agar proses hidrasinya merata ke seluruh permukaan labu alas bulat yang mengandung lapis tipis. Hidrasi dilakukan dengan shaker tertutup untuk melindungi sampel karena sensitivitasnya terhadap cahaya (Telang, 2013: 143). Sonikasi adalah proses pengecilan ukuran partikel dengan melibatkan interaksi fisikokimia. Sonikator yang digunakan adalah *bath* sonikator yang merupakan tipe sonikator tidak langsung yang memanfaatkan gelombang ultrasonik yang melewati cairan untuk sampai ke sampel (Ratnasari dkk., 2016: 3).

Untuk penentuan persen efisiensi penyerapan dengan metode Spektrofotometri UV-Vis, dilakukan terlebih dahulu pengukuran baku sampel yakni asam askorbat (dengan panjang gelombang 258nm) yakni 5bpj,7,5bpj,10bpj,12,5bpj,15bpj dengan blanko dapar fosfat pH 7,4 sesuai dengan cairan penghidrasi. Sehingga diperoleh kurva baku yang digunakan untuk mengetahui konsentrasi asam askorbat tidak terjerap. Sampel sebelum diukur, disentrifugasi terlebih dahulu 5000rpm selama 90 menit (Andang dkk., 2015: 2).

Dimana didapatkan hasil untuk Formula I 99,78%, Formula II 99,90%, dan Formula III 99,95%. Didapatkan hasil yang paling baik untuk persen obat terjerap adalah Formula III dengan 99,95%.

Untuk penentuan ukuran partikel suspensi transferosom diukur dengan alat *dynamic light scattering (Beckman Coulter)* (Lei dkk., 2013: 338) dilihat pada tabel. Dimana ukuran partikel adalah Formula I dengan 456,1nm, Formula II dengan 176,2 dan Formula III 151,4 nm. Sedangkan indeks polidispersitas Formula I dengan 0,363, Formula II 0,248 dan Formula III 0,381. Ukuran liposom adalah 50nm-100µm (Ming dkk., 2016: 16). Ukuran partikel untuk liposom adalah 20nm-10µm (Lasic, 1995: 493). Karena liposom konvensional dengan ukuran 200-800nm memiliki keterbatasan, Cevc dan Blume memperkenalkan liposom generasi kedua bernama ultradeformabel liposom dengan elastisitas tinggi (10-30 lebih fleksibel dibandingkan liposom) secara umum ukurannya <300nm (Jain, 2016: 6). Berdasarkan literatur ketiga formula masuk dalam range ukuran partikel yang sesuai untuk transferosom dengan formula III yang diamati secara morfologi.

Untuk morfologi dilakukan pengamatan pada sampel transferosom asam askorbat yang diberi perlakuan preparasi disalut emas dan diamati pada kecepatan voltase 10,0kV. didapatkan hasil morfologi tidak sferis dan tidak beraturan dikarenakan komponen dari transferosom yang terdiri kebanyakan lemak sehingga memungkinkan untuk tidak membentuk sferis dalam dek glass jika dibandingkan dengan salah satu penelitian dengan sampel yang telat disalut dengan emas dan diamati pada kecepatan voltase 20 kV (Irfan dkk., 2012: 163). Untuk morfologi yang dilihat menggunakan mikroskop triokuler dilakukan dua pengamatan yakni tanpa metilen blue dan dengan metilen blue yang perbesarannya konstan 40x.

Transferosom asam askorbat memperlihatkan struktur *large unilamellar vesicle* (LUV) dimana diperlihatkan dengan saat ditetesi metilen blue *core* berubah bagian hidrofiliknya menjadi biru. Formula III digolongkan dalam LUV karena ukuran partikelnya masuk dalam range LUV 100nm-10µm (Biju dkk., 2006: 144). Dan secara garis besar nano partikel dilihat dari ukurannya terdiri atas tiga kategori dan formula III masuk dalam kategori partikel halus (*fine particles* dengan ukuran 100-2500nm (Tiwari, 2013: 3).

Bahan penyusun dari transferosom itu sendiri dimana terdiri atas kloroform dan metanol sebagai pelarut organik, *tween* sebagai surfaktan dan soya fosfatidilkolin sebagai pembentuk vesikel. Ditinjau dari aspek Islam dari segi bahan, methanol adalah pelarut yang merupakan golongan alkohol yang sifatnya melarutkan zat dan cepat menguap, begitupun dengan kloroform yang bersifat toksik. Namun, dalam penelitian ini pelarut tersebut telah dipastikan tidak akan mengganggu atau memberi efek toksik terhadap transferosom dikarenakan pelarut akan hilang setelah disimpan dalam deksikator yang memiliki silika aktif dimana silika tersebut akan mengikat molekul dari kedua pelarut, dan disimpan dalam deksikator selama 1x24 jam untuk meyakinkan tidak adanya lagi kandungan pelarut organik tersebut. *Tween* 80 sendiri merupakan golongan surfaktan yang sering dan sampai saat ini aman digunakan baik obat-obatan secara oral maupun topikal. Begitupun soya fosfatidilkolin yang merupakan fosfolipid yang berasal dari soya (kedelai) yang menyerupai lesitin yang kita ketahui sering digunakan dalam pembuatan jajanan pasar seperti es krim. Secara ilmiah, fosfatidilkolin sendiri bersifat dikarenakan ketika ia masuk ke dalam tubuh akan langsung berikatan dengan reseptor terkait atau akan tereksresi secara langsung dalam duodenum.

Seorang farmasis Islam harus bisa berfikir dan mencari solusi terkait dengan obat yang memiliki keterbatasan namun selalu dibutuhkan tubuh. Karena adanya efek samping jika dikonsumsi secara peroral transferosom ini diharapkan sebagai solusi untuk mengonsumsi asam askorbat melalui kulit yang aman dari efek samping dan langsung bisa memberikan efek terhadap lokasi target obat. Ketika transferosom diberikan melalui kulit akan lebih minim efek sampingnya dibandingkan dengan obat yang diminum.



BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, disimpulkan bahwa :

1. Formula I,II,III yang memiliki konsentrasi fosfatidilkolin dan *tween* 80 yakni 95:5, 85:15, dan 75:25 mampu membentuk transferosom asam askorbat.
2. Adapun perbandingan konsentrasi antara fosfatidilkolin dan *tween* 80 memberikan pengaruh terhadap karakteristik transferosom asam askorbat dimana formula III menunjukkan karakteristik yang baik yakni efesiensi penjeperan 99,95 %, ukuran partikel 151,4nm, dan indeks polidispersitas 0,381 dengan pengamatan morfologi bentuk partikel *large unilamellar vesicle*.
3. Ditinjau dari segi Islam, bahan pembentuk transferosom aman untuk digunakan dan bisa diberikan melalui kulit.

B. Saran

Diharapkan ada penelitian selanjutnya yang bisa melakukan formulasi transferosom asam askorbat dalam bentuk sediaan topical untuk mengetahui sampai dilapisan kulit mana transferosom sampai dan telah sesuai dengan yang diinginkan.

KEPUSTAKAAN

Al-Qur'an

- Ahad, A., Al-Saleh, A. A., Al-Mohizea, A. M., Al-Jenoobi, F. I., Raish, M., Yassin, A. E. *Pharmacodynamic study of eprosartan mesylate-loaded transfersomes Carbopol gel under Dermaroller on rats with methyl prednisolone acetate-induced hypertension*. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017.
- Ahad, A., Aqil, M., Kohli, K., Sultana, Y., Mujeeb, M., & Ali, A. *Formulation and Optimzation Nanotransfersomes using Experimental Design Technique for Accentuated Transdermal Delivery of Valsartan*. Nanomedicine. 2012.
- Akhtar , N., Murtaza, G., Rehman, M., Khan, H., Rasool, F., & Saeed, T. *Penetration Enhancing Effect of Polysorbate 20 and 80 on The in Vitro Precutaneous Absorbtion of L-Ascorbic Acid*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2011.
- AL Shuwaili, A., Abdul Rasool, B., & Abdulrasool, A. *Optimization of elastic transfersomes formulations for transdermal delivery of pentoxifylline*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2016.
- Andang, M., Kumi, K., Yoshiyuki, H., Yoshie, M., & Etsuo, Y. *Evaluation of Transfersome and Protransfersome for Percutaneous Delivery of Cisplatin in Hairless Mice*. Pharmaceutics & Pharmacology. 2015.
- Ansel, H., Allen , L., & Popovich, N. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
- Anupam Aditi, M., & David Y, G. *Vitamin C, Gastritis, and Gastric Disease: a historical review*. NIH Public Acces. 2012.
- Basílio, N., & García-Río, L. *Photoswitchable vesicles*. Current Opinion in Colloid & Interface Science. 2017.
- Biju, S. S., Talegaonkar, S., Mishra, P. R., & Khar, R. K. *Vesicular system ; On overview*. Indian Journal Pharmaceutical. 2006.
- Cagdas, M., Sezer, A. D., & Bucak, S. *Liposomes as Potential Drug Carrier Systems for Drug Delivery*. Dalam Application Nanotechnology in Drug Delivery. 2014.
- Depkes. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta: Direktorat Jendral Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 1995.
- Dorland, W. *Kamus Kedokteran Dorland*. Jakarta: EGC. 2006.
- Eldhose, M., Mathew, F., & J, N. *Transfersomes*. International Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical Research. 2016.

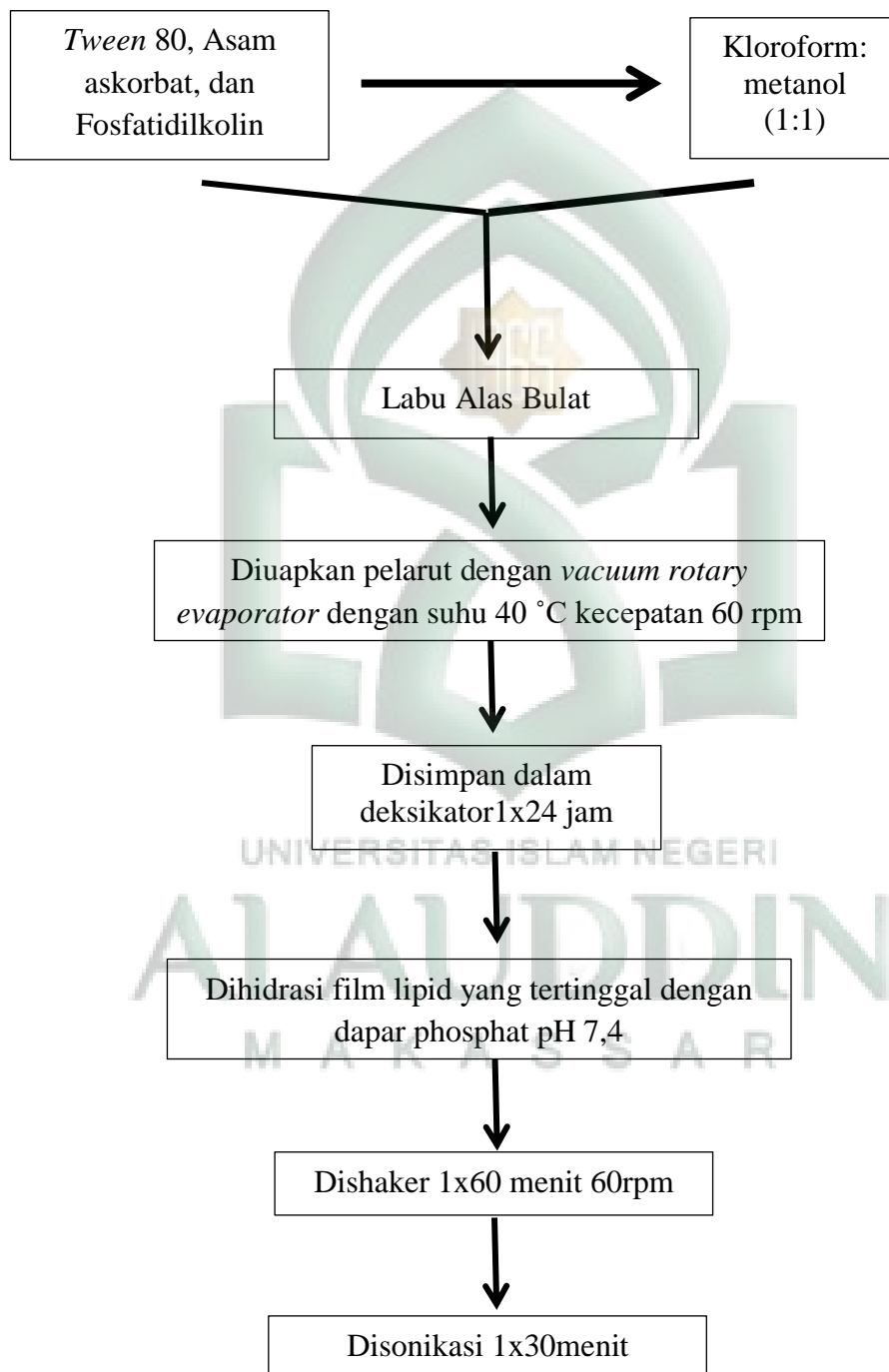
- Gregoriadis, G. *Liposome Technology : Entrapment of Drug and Other Material into Liposome* Edisi Ketiga Volume Kedua. USA: Informa Healthcare Inc. 2007.
- Gregoriadis, G. *Liposome Technology Third Edition Interactions of Liposomes with the Biological Milieu*. London: Informa Healthcare USA, Inc. 2007.
- Guyton, A., & Hall, J. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* . Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2008.
- Hakim, L., Brahmanti, H., & Widiatmoko, A. *Megadosis Vitamin C Intraperitoneal Meningkatkan Radikal Bebas dan Menurunkan Sod Serum dan Jaringan Kulit Marmot*. MDVI. 2012.
- Harun, Y. *Al-Qur'an dan Sains*. Bandung: Penerbit Dzikra. 2004.
- Hoogevest, P. *An Update on The Use of Oral Phospholipid Excipients*. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017.
- Irfan, M., Verma, S., & Ram, A. *Preparation and Characterization of Ibuprofen Loaded Transferosome As A Novel Carrier for Transdermal Drug Delivery System*. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2012.
- Ismail, Isriany. *Sediaan Transdermal*. Makassar: Alauddin Press. 2011.
- Ismail, I., Haeria, & Shadiq, S. *Uji Penetrasi Perkutan Etosom Ketoprofen secara In-Vitro dan Preparasi Variasi Bentuk Basis Gel*. Jurnal Farmasi. 2015.
- Iswandana, R., Anwar, E., & Jufri, M. *Formulasi Nanopartikel Verapamil Hidroklorida dari Kitosan dan Natrium Tripolifosfat dengan Metode Gelasi Ionik*. Farmasi Indonesia. 2013.
- Jain, S., Patel, N., Mansi K, S., Khatri , P., & Vora, N. *Recent Advance In Lipid-Based Vesicles and Particulate Carries for Topical and Transdermal Application*. Pharmaceutical Science. 2016.
- Kesumawardhany, B., & Mita, S. R. *Pengaruh Penambahan Tween 80 sebagai Enhancer Dalam Sediaan Transdermal*. Farmaka. 2016.
- Lasic, D. *Applications of Liposome*. Dalam R. Lipowsky, & E. Sackman, *Handbook of Biological Physics* California: Liposome Technology Inc. 1995.
- Lehninger, A. *Dasar Dasar Biokimia*. Jakarta: Erlangga. 1993.
- Lei, W., Yu, C., Lin, H., & Zhou, X. *Development of tacrolimus-loaded transfersomes for deeper skin penetration enhancement and therapeutic effect improvement in vivo*. Asian journal of pharmaceutical sciences . 2013.
- Marwah, H., Garg, T., Goyal, A., & Rath, G. *Permeation Enhancer Strategies to Transdermal Drug Delivery*. Drug Delivery. 2016.

- Ming Ming, W., Noha S, E.-S., Wessam M, E.-R., Heba A, H., Mai M, A., Giovanni , T. *Nanotechnology-based drug delivery systems for Alzheimer's disease management; Technical, industrial, and clinical challenges*. Controlled Release. 2016.
- Morsi, N., Aboelwafa, A., & Dawoud, M. *Improved bioavailability of timolol maleate via transdermal transfersomal gel: statistical optimization, characterization, and pharmacokinetic assessment*. J. Adv Rev. 2016.
- Murray, R., Granner , D., Mayes, P., & Rodwell, V. *Biokimia Harper*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2000.
- Musmade, K., Praful, B. D., Prashant B, M., Naseer , M., A Rajinth, K., M. Sreenivasa, R. *Methotrexate-Loaded Biodegradable Nanoparticles: Preparation, Characterization and Evaluation of Its Cytotoxic Potential Against U-343 MG Human Neuronal Glioblastoma Cells*. Manipal: Manipal College of Pharmaceutical Sciences, Manipal University. 2013.
- Nayak, B. *Preparation and Characterization of Ketokonazole Encapsulated Liposome and Ethosome; A Comparative Study*. Master of Science. 2013.
- Rahman, L., Ismail, I., Wahyuddin, E. *Kapasitas jerap niosom terhadap ketoprofen dan prediksi penggunaan transdermal*. Majalah Farmasi Indonesia. 2011.
- Ratnasari, D., & Anwar, E. *Karakterisasi Nanovesikel Transfersom sebagai Pembawa "Rutin" dalam Pengembangan Sediaan Transdermal*. Jurnal Farmamedika. 2016.
- Reddy, D. *Transfersome A Novel Vascular Carrier for Transdermal Drug Delivery System*. JIPBS. 2015.
- Robert, M., Mohammed, Y., Pastore, M., Namjoshi, S., Yousef, S., Alinaghi, A. *Topical and Cutaneous Delivery Using Nanosystems*. Controlled Release. 2016.
- Ronson. *Zeta Potential Analysis of Nanoparticles*. San Diego : Nano Composix. 2012.
- Sharma, A., Dubey, A., Gupta, P., Yadav, R., & Saraogi, R. *Transferosome: Novel Drug Delivery System*. International Journal of Biological & Pharmaceutical Research. 2012.
- Sherwood, L. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem* . Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2000.
- Solanki, D., Kushwah, L., Motiwale, M., & Chouhan, V. *Transferosomes- A Review*. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2016.
- Suksaeree, Jirapornchai, Monton, Chaowalt, Sakunpak, Apirak. *Formulation and In Vitro Study of Ketoprofen Pseudolatex Gel for Transdermal Drug Delivery*

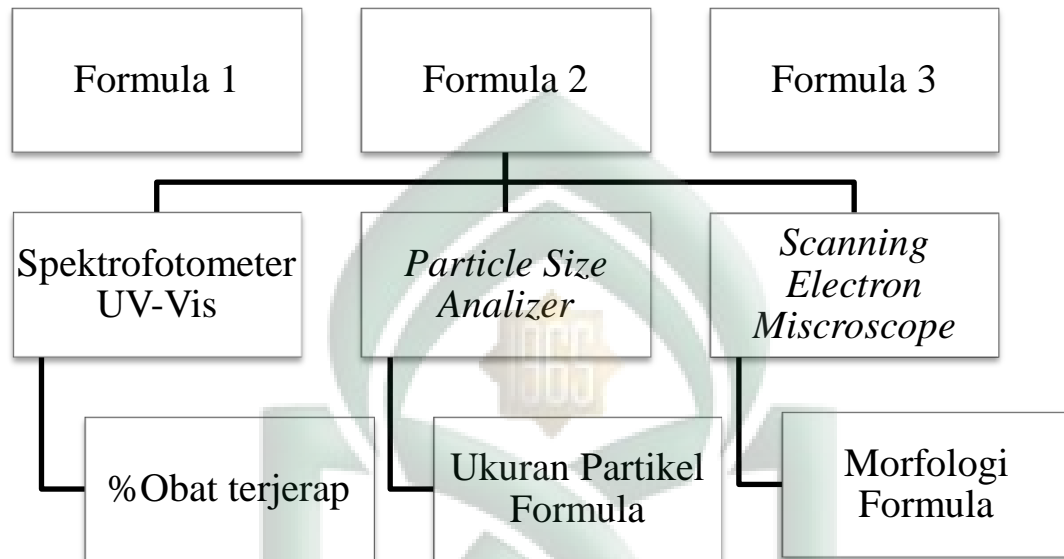
- System*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2014.
- Tapeinos, C., Battaglini, M., & Ciofanni, G. *Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases*. Journal of Controlled Release. 2017.
- Telang, P. S. *Vitamin C in dermatology*. Indian Dermatology Online. 2013.
- U.S. Food and Drug Administration. 2013. *21CFR184*.
- Varshneya, A., & Ravikumar, P. *Formulation and Characterization of Rutin Tryhydrate Liposom for Topical Delivery*. International Journal of Pharmaceutical Research. 2015.
- Venkatesh, D. N., Kalyani, K., Tulasi, K., Priyanka, S., Abid Ali, S., & Kiran, H. *Transfersomes: A Novel Technique for Transdermal Drug Delivery*. International Journal of Research in Pharmaceuticals and Nano Science. 2014.
- Vinod, K. R., Kumar, M. S., Anbazhagan, S., Sandhya, S., Saikumar, P., Rohit, R. T., dkk. *Critical Issues Related to Transfersomes– Novel Vesicular System*. Acta Sci. Pol., Technol. Aliment. 2012.
- Yandrapati, R. K. *Effect of lipid composition on the physical properties of liposomes: a light scattering study*. Chemical Engineering Commons. 2012.
- Zaafarani GM, E., Awad, G., Holayel, S., & Mortada , N. *Role of Edge Activator and Surface Charge in Developing Ultradeformable Vehicles with Enhanced Drug Delivery System*. Journal of Pharmaceutics. 2010.
- Zheng, W., Fang Xia Wang, L., & Zhang, Y. *Preparation and quality assessment of itraconazole transfersome*. Journal of Pharmaceutics. 2012.

LAMPIRAN I

A. Skema Kerja Pembuatan Transfersom Asam askorbat



B. Skema Kerja Pemeriksaan Karakteristik Transfersom Asam askorbat



LAMPIRAN II

A. Perhitungan Bahan

1. Formula I

- a. Asam askorbat : 100 mg
- b. Tween 80 : $\frac{5}{100} \times 200 \text{ mg} = 10 \text{ mg}$
- c. Soya Fosfatidilkolin: $\frac{95}{100} \times 200 \text{ mg} = 190 \text{ mg}$
- d. Kloroform-Metanol: 10 mL

2. Formula II

- a. Asam askorbat : 100 mg
- b. Tween 80 : $\frac{15}{100} \times 200 \text{ mg} = 30 \text{ mg}$
- c. Soya Fosfatidilkolin: $\frac{85}{100} \times 200 \text{ mg} = 170 \text{ mg}$
- d. Kloroform-Metanol: 10 mL

3. Formula III

- a. Asam askorbat : 100 mg
- b. Tween 80 : $\frac{25}{100} \times 200 \text{ mg} = 50 \text{ mg}$
- c. Soya Fosfatidilkolin: $\frac{75}{100} \times 200 \text{ mg} = 150 \text{ mg}$
- d. Kloroform-Metanol: 10 mL

B. Perhitungan Kadar Formula

Kurva Baku : $Y = 0,048X + 0,071$

1. Formula I

Diketahui = $Y = 1,128$

Ditanyakan = $X ?$

Penyelesaian = $X = \frac{1,128 - 0,071}{0,048} = 22,02 \text{ bpj}$

$$\begin{aligned}
 \text{Mg} &= \text{bpj} \times V \\
 &= 22,02 \times 0,01 \\
 &= 0,22 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \% \text{ PDE} &= \frac{\text{Total zat aktif} - \text{total zat aktif tidak terjerap}}{\text{total zat aktif}} \times 100 \\
 &= \frac{100 - 0,22}{100} \times 100 \\
 &= 99,78\%
 \end{aligned}$$

2. Formula II

Diketahui $= Y = 0,523$

Ditanyakan $= X ?$

Penyelesaian $= X = \frac{0,523 - 0,071}{0,048} = 9,377 \text{ bpj}$

$$\begin{aligned}
 \text{Mg} &= \text{bpj} \times V \\
 &= 9,377 \times 0,01 \\
 &= 0,093 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \% \text{ PDE} &= \frac{100 - 0,093}{100} \times 100 \\
 &= \frac{100 - 0,093}{100} \times 100
 \end{aligned}$$

$$= 99,90\%$$

3. Formula III

Diketahui $= Y = 0,305$

Ditanyakan $= X ?$

Penyelesaian $= X = \frac{0,305 - 0,071}{0,048} = 4,854 \text{ bpj}$

$$\begin{aligned}
 \text{Mg} &= \text{bpj} \times V \\
 &= 4,854 \times 0,01 \\
 &= 0,048 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\% \text{ PDE} &= \frac{\text{Total zat aktif} - \text{total zat aktif tidak terjerap}}{\text{total zat aktif}} \times 100 \\ &= \frac{100 - 0,048}{100} \times 100 \\ &= 99,95\%\end{aligned}$$



LAMPIRAN III

A. Bahan Transfersom



Gambar 12. Asam askorbat (MERCK)



Gambar 13. Tween 80 (Brataco)



Gambar 14. Soya Fosfatidilkolin (Zigma Aldrich)



Gambar 15. Kloroform (Brataco)



Gambar 16. Metanol (Brataco Tbk.)

Gambar 17. KH₂PO₄ (Asian Pharm.)

B. Pembuatan Kloroform Metanol



Gambar 18. Metanol



Gambar 19. Kloroform

C. Pembuatan PBS pH 7.4



Gambar 20. Penyaringan Air Suling



Gambar 21. Air Suling Bebas CO₂



Gambar 22. Penimbangan NaOH



Gambar 23. Penimbangan KH₂PO₄



Gambar 24. 0.2 M NaOH



Gambar 25. 0.2 M KH₂PO₄



Gambar 26. Pencampuran dapar
D. Pembuatan Transfersom



Gambar 27. Pengukuran pH PBS



Gambar 28. Sterilisasi Alat Gelas



Gambar 29. Pencucian Labu Alas Bulat 50 mL



Gambar 30. *Vacuum Rotary Evaporator*



Gambar 31. Deksikator 1x24 jam



Gambar 32. Setelah Disimpan 1x24 jam



Gambar 33. Sebelum dihidrasi

Gambar 34. Proses *shaker* sampel
E. Proses Persen Efisiensi Penjerapan

Gambar 35. Proses sonikasi



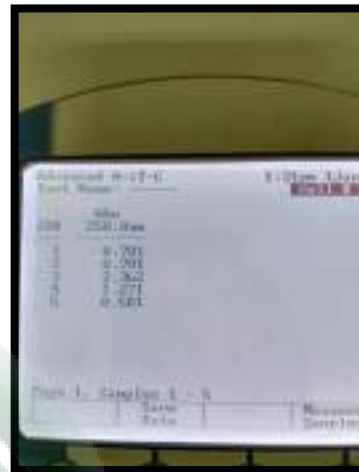
Gambar 36. Pengukuran Baku 5bpj



Gambar 37. Baku 7,5 dan 12,5 bpj



Gambar 38. Pengukuran Baku 10bpj



Gambar 39. Baku 15bpj



Gambar 40. Sentrifugasi Sampel



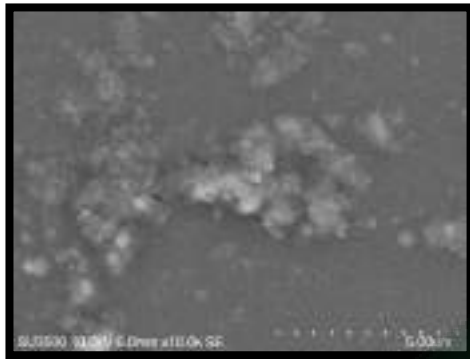
Gambar 41. Formula II



Gambar 42. Formula I



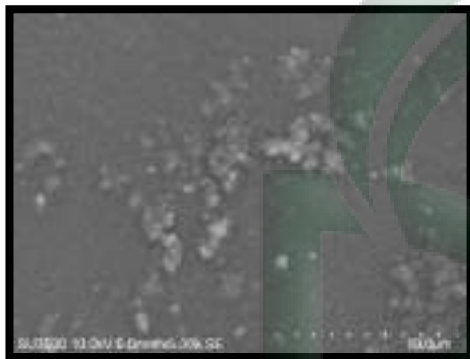
Gambar 43. Formula III



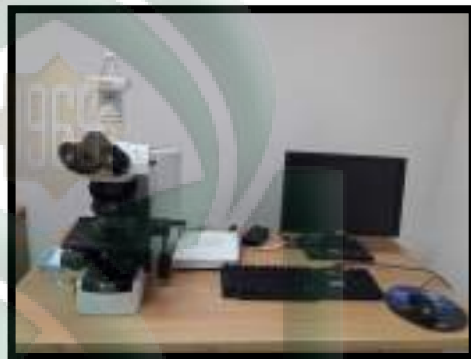
Gambar 44. SEM perbesaran 10.000x



Gambar 45. SEM perbesaran 50.000x



Gambar 46. SEM perbesaran 5000x



Gambar 47. Mikroskop Triokuler



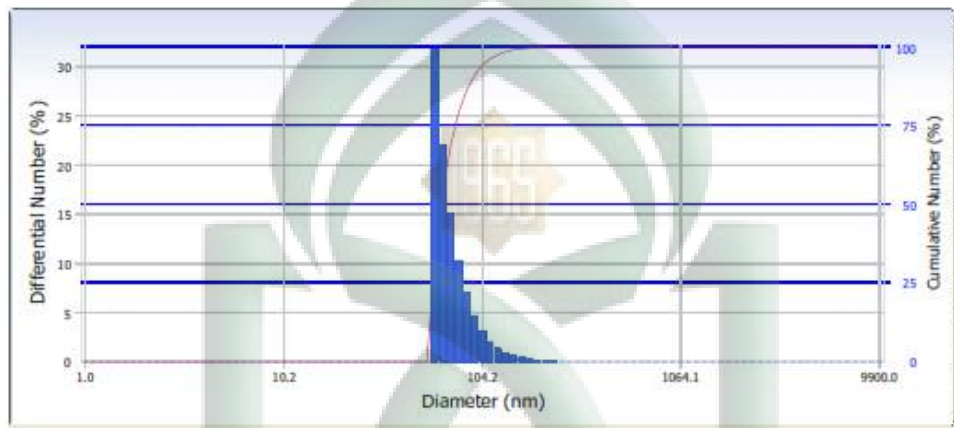
Gambar 48. SEM perbesaran 2500x



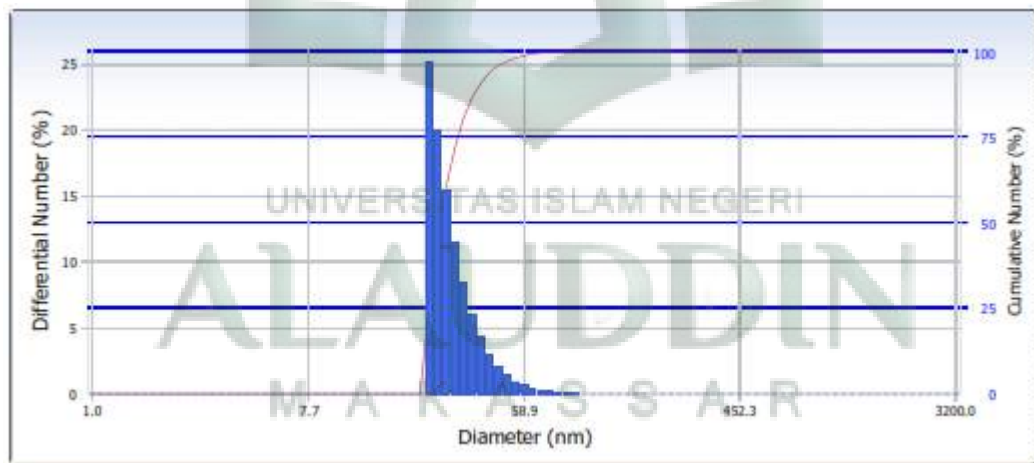
Gambar 49. Alat SEM



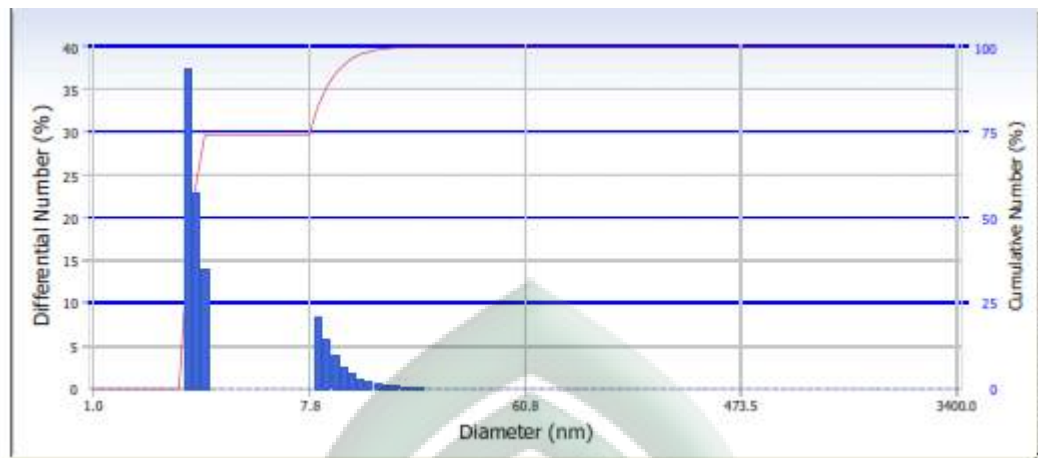
Gambar 50. Alat PSA



Gambar 54. Nomor Distribusi Formula I



Gambar 55. Nomor Distribusi Formula II



Gambar 56. Nomor Distribusi Formula III

LAMPIRAN IV

A. Spesifikasi Asam askorbat



Specification

1.00468.0100 L(+)-Ascorbic Acid for analysis EMSURE® ACS,ISO,Reag. Ph Eur

Specification		
Assay (iodometric)	99.7 - 100.5	%
Identity (IR-spectrum)	conforms	
Appearance	white or almost white, crystalline powder	
Appearance of solution (50 g/l CO ₂ -free water)	clear (≤ 3 NTU) and not so intense in colour than reference solution BY ₇	
pH (50 g/l CO ₂ -free water)	2.1 - 2.6	
Spec. rotation [α] _D ²⁰ (100 g/l, water)	+20.5 - +21.5	°
Chloride (Cl)	≤ 50	ppm
Sulphate (SO ₄)	≤ 20	ppm
Cu (Copper)	≤ 5	ppm
Fe (Iron)	≤ 2	ppm
Heavy metals (as Pb)	≤ 10	ppm
Oxalic acid	≤ 0.2	%
Related substances (HPLC) (Impurity C)	≤ 0.15	%
Related substances (HPLC) (Impurity D)	≤ 0.15	%
Related substances (HPLC) (unspecified impurities singly)	≤ 0.10	%
Related substances (HPLC) (sum of impurities (except impurity A and D))	≤ 0.2	%
Sulfated ash (600 °C)	≤ 0.05	%
Loss on Drying (105°C)	≤ 0.1	%

Dr. Christian Urban

Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

Sigma-Aldrich warrants, that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current Specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama lengkap Nurwinda Eka Syaputri, lahir pada tanggal 26 September 1995 di Lumpue, Kota Pare Pare. Merupakan anak tunggal dari pasangan Bapak Kamil Chalik,S.E dan Ibunda Dra. Nurzubaedah Marzuki. Memulai pendidikan formal di SDN Inpres 1 Minasa Upa tahun 2001 sampai 2003 dan Sekolah Dasar Negeri 213 Lapongkoda dari tahun 2003 sampai tahun 2007. Kemudian melanjutkan pendidikan di Sekolah Menengah Pertama Negeri 2 Sengkang dari tahun 2007 sampai tahun 2010. Setelah itu melanjutkan pendidikan di Sekolah Menengah Atas Negeri 3 Sengkang Unggulan Kabupaten Wajo. Sekarang terdaftar sebagai salah seorang mahasiswi Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan di salah satu perguruan tinggi negeri di Makassar yaitu Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R